LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 854/562/2019 - iunie 2019

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|---|---|---|---|
| A008E | IMIGLUCERASUM | C1-G29 | NU |
| A028E | EXENATIDUM | C2-P5 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| A10AE54 | COMBINATII (INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM) | C2-P5 | NU |
| A10BX09 | DAPAGLIFLOZINUM | C2-P5 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| B02BX04 | ROMIPLOSTINUM | C2-P6.17 | NU |
| B06AC02 | ICATIBANTUM | C2-P6.22 | Da (si initiere pe baza scrisorii medicale de la Centrul de referinta/ Pilot de AEE) |
| J06BA01 | IMUNOGLOBULINA UMANA NORMALA | C2- P1A, P6.5.1, P6.15, P9.1, P9.4 | NU |
| L002G | TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ | C2-P4 | NU |
| L003C | FULVESTRANTUM | C2-P3 | NU |
| L014AE | FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ | C2-P6.20 | NU |
| L014C | RITUXIMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC12 | BRENTUXIMAB VEDOTIN | C2-P3 | NU |
| L01XC18 | Pembrolizumabum | C2-P3 | NU |
| L01XC19 | Blinatumomabum | C2-P3 | NU |
| L01XE06 | DASATINIB | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE08 | NILOTINIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XE12 | VANDETANIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE35 | OSIMERTINIB | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XX45 | CARFILZOMIBUM | C3- P3 | NU |
| L020F | BUPROPIONUM | B | DA |
| L034K | BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ | C1-G31.A | * |
| L037C | CETUXIMABUM | C2-P3 | NU |
| L039M | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA JUVENILA PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1Ω, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1 | C1-G31E | NU |
| L040M | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, GOLIMUMABUM**** | C1-G31C | NU |
| L041M | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM****, ADALIMUMABUM****, GOLIMUMABUM**** | C1-G31D | NU |
| L043M | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1, TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1 | C1-G31B | NU |
| L044L | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZISUL VULGAR CRONIC ÎN PLĂCI ŞI PLACARDE SEVER PRIVIND UTILIZAREA AGENTILOR BIOLOGICI | C1-G31F | DA |
| M09AX03 | ATALUREN | C2- P6.21 | NU |
| N003F | OLANZAPINUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| N004F | RISPERIDONUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| N005F | QUETIAPINUM | C1-G15 | DA |
| N006F | AMISULPRIDUM | C1-G15 | DA |
| N007F | ARIPIPRAZOLUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| N008F | CITALOPRAMUM | A si C1-G15 | DA |
| N009F | ESCITALOPRAMUM | B si C1-G15 | DA |
| N010F | TRAZODONUM | B si C1-G15 | DA; medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu |
| N011F | TIANEPTINUM | B si C1-G15 | DA |
| N012F | LAMOTRIGINUM | C1-G11, G15 | DA |
| N013F | VENLAFAXINUM | C1-G15 | DA |
| N014F | DULOXETINUM | B si C1-G15 | DA |
| N016F | CLOZAPINUM | C1-G15 | NU |
| N028F | PALIPERIDONUM | C1-G15 | DA, pentru formele orale |
| V002D | DEFERASIROXUM | C1-G10 si C2-P6.1 | NU |

* protocolul terapeutic nu contine capitolul "medici prescriptori"

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 854/562/2019. pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice actualizata la 03.09.2018" si "Lista protocoalelor terapeutice -octombrie 2018"

| | | | |
|---|---|---|---|
| A028E | EXENATIDUM | C2-P5 | DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |

**”DCI IMIGLUCERASUM**

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică cu debut la sugar şi evoluţie infaustă (tipul2 ) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei <15-20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, in stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizata 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specic bolii Gaucher este tratamentul de substitutie enzimatica(TSE) si cel de reducere a substratului (TRS).Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substitutie enzimatica

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substitutie enzimatica cu Imiglucerasum numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I**. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacientii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Retard de creştere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic

3. Citopenie severă:
    a. Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
    b. Trombocite < 60.000/mmc sau
    c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie
4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificari specifice la RMN osos: infiltrare medulara, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculara; c) scaderea desintatii minerale osoase: osteopenie, osteoporoza
5. Agravare progresiva cel putin a uneia dintre urmatoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasa(chiar daca parametrii care definesc aceste suferinte nu ating valorile mentionate mai sus)
6. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

**II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:
    a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)
    b. Trombocite < 60.000/mmc sau
    c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

3. Boală osoasă activă definită prin: a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase; b) modificari specifice la RMN osos: infiltrare medulara, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculara; c) scaderea desintatii minerale osoase: osteopenie, osteoporoza

4. Agravare progresiva cel putin a uneia dintre urmatoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasa(chiar daca parametrii care definesc aceste suferinte nu ating valorile mentionate mai sus)

**III. Pacientii cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a inregistrat un raspuns adecvat dupa 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kilocorp la fiecare 2 saptamani, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.**

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30-60 U/kgcorp, in functie de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 60-80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substitutie enzimatica este necesar toata viata.

C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*:

1. Anemia*:
   - hemoglobina trebuie sa creasca dupa 1-2 ani de TSE la:
     ≥ 11 g/dl (la femei si copii);
     ≥ 12 g/dl (la barbati)
2. Trombocitopenia*:
   - fara sindrom hemoragipar spontan;
   - trombocitele trebuie sa creasca dupa 1 an de TSE:
     de cel putin 1,5 ori (la pacientii nesplenectomizati);
     la valori normale (la pacientii splenectomizati)
3. Hepatomegalia*
   - obtinerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN [1)]
   - reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (dupa 1-2 ani de TSE)
     30-40% (dupa 3-5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*
   - obtinerea unui volum splenic ≤ 2-8xN [2)]
   - reducerea volumului splenic cu: 30-50% (dupa primul an de TSE)
     50-60% (dupa 2-5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*
   - absente dupa 1-2 ani de tratament
6. Crize osoase*
   - absente
7. Ameliorare neta a calitatii vietii
8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de crestere
   - pubertate normala

Recomandari pentru evaluarea pacientilor cu boala Gaucher tip1:
- la stabilirea diagnosticului.....tabel I
- in cursul monitorizarii.....tabel II

Recomandari suplimentare minime pentru monitorizarea pacientilor cu boala Gaucher tip 3.....tabel III

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit şi/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienti), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional); in acest caz, se indica evaluarea pacientului in vederea trecerii la terapia specifica de reducere a substratului(TRS).

---

*International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

[1)]multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

[2)]multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I
Tabelul I
Evaluare la stabilirea diagnosticului

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ex. Bioumorale | Evaluarea organomegaliei** | Evaluarea bolii osoase | Ex. Cardio-Pulmonare | Calitatea Vietii |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| - Hemoleucograma:<br>Hemoglobina<br>Nr. Trombocite<br>Leucocite<br>- Markeri Biochimici*<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1])<br>ACE<br>Fosfataza acida tartrat rezistenta<br>- Analiza mutatiilor<br>- Teste hepatice<br>AST/ALT<br>bilirubina (directă si indirectă)<br>gamma GT<br>colinesteraza<br>timp de protrombină<br>proteine totale<br>albumina<br>- Evaluari metabolice:<br>Colesterol (T, HDL, LDL)<br>Glicemie; HbA1C<br>Calciu;Fosfor;<br>Fosfataza alcalină;<br>Sideremia; feritina<br>- Evaluari imunologice:<br>Imunoglobuline cantitativ<br>- Teste optionale:<br>capacitate totala de legare a Fe<br>Vit B12 | 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)<br>2. Volumul hepatic (IRM /CT volumetric) | 1. IRM*** (sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral)<br>2. Rgr.<br>- femur (AP-bilateral)<br>- coloana vertebrala (LL)<br>- pumn si mană pentru varsta osoasă (pentru pacienti cu varsta de sau sub 14 ani)<br>3. DEXA (de coloana lombara si de col femural bilateral) | 1. ECG<br>2. Rgr. toracic<br>3.Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienti cu varsta mai mare de 18 ani. | SF-36 Health Survey<br>( Raportarea pacientului - nivel de sanatate la nivel functional si stare de bine)<br><br>Somatometrie<br>- talia(cm)/STS<br>- greutatea(kg)/IMC |

[1] markeri sensibili ai activitatii bolii

* unul dintre cele trei teste

** organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de valoarea normala corespunzatoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

*** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

Tabelul II
Evaluare in cursul monitorizarii

| | Pacienti fara terapie de substituţie enzimatică | | Pacienti cu terapie de substituţie enzimatică | |
|---|---|---|---|---|
| | La fiecare 12 luni | La fiecare 12-24 luni | La fiecare 6 luni | La fiecare 12-24 luni |
| Hemoleucograma | | | | |
| Hb | X | | X | X |
| Nr. trombocite | X | | X | X |
| Markeri biochimici<br>Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1])<br>ACE<br>Fosfataza acida tartrat rezistenta | X | | | X(oricare din teste) |
| Evaluarea organomegaliei* | | | | |
| Volumul Splenic (IRM/CT volumetric) | | X | | X |
| Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric) | | X | | X |
| Evaluarea bolii osoase | | | | |
| 1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur | | X | | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| (bilateral) | | | | |
| 2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)<br>- coloana vertebrala (LL)<br>- pumn si mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 18 ani) | <br><br>X | X<br><br>X | | X<br><br>X<br>X |
| 3. DEXA (de coloana lombara si de col femural) | | X | | X |
| 5.Ecocardiografie inclusiv masurarea PSDV | | | | X |
| Teste bio-umorale*** | X | | X | |
| Calitatea vietii | | X | | X |
| SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine) | X | | | X |
| Somatometrie | X | | X | |

[1] markeri sensibili ai activitatii bolii

* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de valoarea normala corespunzatoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

*** A se vedea in tabelul I

Recomandări *suplimentare minime* pentru monitorizarea pacienţilor

cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

| | Toti | Pacienti FARA terapie | Pacienti CU terapie |
|---|---|---|---|

| | pacienti | enzimatica | | enzimatica | |
|---|---|---|---|---|---|
| | La debut | La fiecare 6 luni | La fiecare 12 luni | La fiecare 6 luni | La fiecare 12 luni |
| Antecedente personale neurologice | | | | | |
| Semne si simptome neurologice: | | | | | |
| | | | | | |
| *Examenul Nervilor Cranieni* | | | | | |
| Miscari oculare rapide (sacade orizontale) | | | | | |
| Nistagmus | X | X | | X | |
| Strabism convergent | X | X | | X | |
| Urmarirea lenta a unui obiect | X | X | | X | |
| Vorbirea | | | | | |
| Disartrie | X | X | | X | |
| Alimentatie | | | | | |
| Tulb de masticatie | X | X | | X | |
| Tulb. de deglutitie | X | X | | X | |
| Stridor | X | X | | X | |
| Postura capului | | | | | |
| Retroflexie | X | X | | X | |
| *Evaluare motorie* | | | | | |
| Mioclonii | X | X | | X | |
| motricitate fina | | | | | |
| Prehensiune Index-Mediu (varsta sub 2 ani) | X | X | | X | |
| Atingeri rapide fine | X | X | | X | |
| Motricitate | | | | | |
| Slabiciune musculara | X | X | | X | |
| Spasticitate | X | X | | X | |
| Tremor in repaos si la intindere | X | X | | X | |
| Manif. extrapiramidale | X | X | | X | |
| Ataxie | X | X | | X | |
| Reflexe | X | X | | X | |
| Convulsii | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tip, Frecventa, Medicatie | X | X | | X | |
| Teste Neurologice | | | | | |
| EEG | X | | X | | X |
| Audiograma | X | | X | | X |
| Potentiale auditive evocate | X | | X | | X |

**Prescriptori:** initierea, continuarea si monitorizarea tratamentului se realizeaza de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrica şi pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel putin o data pe an în Centrul Regional de Genetica Medicala din Cluj pentru copii si in Spitalul Clinic Judetean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj, pentru adulti.”

**“DCI: COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**

**I. Indicatie:**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulţi, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obţinut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală.

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic,la pacienții necontrolați sub terapia anterioară .

Doze şi mod de administrare

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opţiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM (30-60). Diferenţierea între concentraţiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului).

- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 şi 40 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 5-20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40)).
- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 şi 60 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 10-20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60)).

Pentru a evita erorile de medicaţie, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menţionate în prescripţie concentraţia corectă şi numărul corect de trepte de dozare.

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

**Doza iniţială**

Tratamentul cu insulină bazală sau cu medicamente antidiabetice orale, altele decât metformina, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).
Doza iniţială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi, pentru a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

| | | **Tratament anterior** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Tratament antidiabetic oral (pacienţi netrataţi cu insulină)** | **Insulină glargin (100 unităţi/ml)** ≥20 şi <30 unităţi** | **Insulină glargin (100 unităţi/ml)** ≥30 şi ≤60 unităţi** |
| **Doza iniţială şi stiloul injector (pen-ul)** | **Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)** | 10 trepte de dozare (10 unităţi/5 µg)* | 20 trepte de dozare (20 unităţi/10 µg)* | |
| | **Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)** | | | 30 trepte de dozare (30 unităţi/10 µg)* |

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

** Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

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

***Ajustarea dozei***

Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabileşte 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 condiţii de repaus .

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei şi 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 şi a orei de administrare a COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienţi numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

***Atenţionări speciale ~***:

1. Vârstnici (cu vârsta ≥65 ani)

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

   COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu afecţiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată,

care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.

3. Insuficienţă hepatică

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

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

## III. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte,**clinic**: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; **paraclinic** prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrarii glomerulare la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calitaţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţa cât mai bun.

## IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

## V. Precauţii~

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

1. **Hipoglicemie**

Hipoglicemia a fost reacţia 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 şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătăţire a sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida şi/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creşterea 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, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

**2. Pancreatită acută**

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate. Pacienţii trebuie informaţi 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 prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

**3. Afecţiuni gastro-intestinale severe**

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienţi.

**4. Insuficienţă renală severă**

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

5. ***Medicamente administrate concomitent~***.

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie 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 in Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

**6. Deshidratare:**

Pacienţii trataţi cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

**7. Formare de anticorpi**

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

**Evitarea erorilor de medicaţie**

Pacienţii trebuie instruiţi să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecţie, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentraţii de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă şi înlocuirea din greşeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare şi un potenţial supradozaj, nici pacienţii şi nici profesioniştii din domeniul sănătăţii nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartuşul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

**Grupe de pacienţi neinvestigate**

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă şi inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

**Reacţii adverse**

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

Reacţiile adverse gastro-intestinale (greaţă, vărsături şi diaree) au fost reacţiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacţiile adverse gastro-intestinale au fost predominant uşoare şi tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacţii alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienţi. În timpul utilizării după punerea pe piaţă a insulinei glargin şi a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacţii alergice generalizate, inclusiv reacţie anafilactică şi angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin şi/sau a lixisenatidei.

După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidenţa formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% şi 26,2%. La aproximativ 93% din pacienţi, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucişată la insulina umană. Incidenţa 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 siguranţei sau eficacităţii.

d. Reacţii la nivelul locului de injectare.~ Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării.

Pentru informatii detaliate cu privire la reactiile adverse, interactiuni cu alte medicamente, proprietati farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinații (insuline glargine + lixisenatidum)

**VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în functie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale in vigoare. Prescripţia medicală trebuie să menţioneze intervalul de doze şi concentraţia stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insuline glargine + lixisenatidum), precum şi numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.”

**„DCI:DAPAGLIFLOZINUM**

I. **Criterii de includere** în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, în tratament adjuvant asociat (dublă terapie):

• în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viaţă, nu asigură un control glicemic corespunzător.

**II. Doze şi mod de administrare.**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante mentionate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poatelua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

**III. Monitorizarea tratamentului :**

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pebaza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în functie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**IV. Contraindicaţii.**

Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

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

Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

- Insuficienţă renală : Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului cu dapagliflozin şi apoi cel puţin o dată pe an înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi apoi

periodic. Molecula Dapagliflozinum poate fi utilizată la pacienţii cu insuficienţă renală care prezintă o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 45 ml/min şi 60 ml/min. La pacienţii cu RFG <60 ml/min şi în tratament cu Dapagliflozinum se recomandă monitorizarea de 2-4 ori/an a funcţiei renale precum şi evaluarea şi examenul amănunţit al membrelor inferioare pentru evitarea riscului de gangrenă Fournier.

-Insuficienţa hepatică: Experienţa obţinută din studiile clinice efectuate la pacienţii cu insuficienţă hepatică este limitată.

**VI. Întreruperea tratamentului**: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet in baza protocolului terapeutic si al ghidului in vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

**DCI: EXENATIDUM**

**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Exanatidum este indicată in tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

a.- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată in monoterapie sau in asociere (valoarea HbA1c > 7%)

b.- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni (valoarea HbA1c > 7%).

2.în terapia triplă:

a.- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de

modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/ sau pioglitazonă la adulţii peste 18 ani, la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

**II. Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi iniţiat:

- Cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru forma cu administrare zilnica pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

- sau, in functie de profilul pacientului, medicul poate opta pentru forma cu eliberare

prelungita de 2 mg cu administrare saptamanala.

EXANATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXANATIDUM nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Exista si varianta cu administare saptamânală / eliberare prelungită a 2mg de exenatidă.

Administrarea se face în aceeasi zi din saptamană de fiecare data.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

**III. Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

1.Monitorizarea tratamentului:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică sau reactii la locul administrarii, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calitaţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţa cât mai bun.

**IV. Contraindicaţii**

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXANATIDUM nu trebuie utilizata la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

**V. Precauţii**

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată

(clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creşterea dozei de la 5 µgla 10 µg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandata la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu seanticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei înmonoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luatăîn considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea,auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară,pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

**VI. Reacţii adverse**

Tulburari gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburarilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost de uşoare şi nu au dus la

întreruperea administrării EXENATIDUM.

**VII. Întreruperea tratamentului**: decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în functie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

# DCI: ROMIPLOSTINUM

A. Adulti

I. **Criterii de includere**

Romiplostinum este indicat pacientilor adulti cu purpura trombocitopenica imuna (idiopatica) cronica (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- Insuficiența 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 µg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

○ Calcularea dozei

| | |
|---|---|
| Doza inițială sau dozele ulterioare: | Greutatea* în kg x Doza exprimată în µg/kg = Doza individuală a pacientului în exprimată 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 µg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Cantitatea corespunzătoare de Romiplstinum 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 µg/kg (vezi tabelul de mai jos). | |

○Ajustarea dozelor:

- Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50 x $10^9$/l.

- Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50 x $10^9$/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.

- Se ajustează doza după cum urmează:

| Numărul trombocitelor (x $10^9$/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 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x $10^9$/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg |

- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x $10^9$/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 x $10^9$/l) și întreruperea tratamentului (400 x $10^9$/l), conform raționamentului clinic.

IV. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- 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).

- 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:

- medicii din specialitatea hematologie (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)

B. Copii cu vârsta de un an si peste

I. CRITERII DE INCLUDERE

Romiplostim este indicat pentru pacienţii 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

- Insuficienţa hepatica

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. DOZE

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată. Doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.

<table>
<tr><td>Doza individuală a pacientului (µg)</td><td>Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg<br><br>La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.<br><br>• 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.</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg</td><td>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel :<br><br>
<table>
<tr><th>Flacon de Romiplstinum pentru o singură utilizare</th><th>Conţinutul total de romiplostim al flaconului</th><th></th><th>Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile</th><th></th><th>Cantitatea administrată şi volumul</th><th>Concentraţia finală</th></tr>
<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>
</table>
Concentrația rezultată este 500 µg/ml.<br><br>Volumul care trebuie administrat (ml) = Doza individuală a pacientului (µg)/500 µg/ml<br><br>(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este < 23 µg</td><td>Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizeaza astfel<br><br>
<table>
<tr><th>Romiplastinum 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>
<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>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>500 µg</td><td>3,75 ml</td><td>125 µg/ml</td></tr>
</table>
<br>Concentrația rezultată este 125 µg/ml.<br><br>Volumul care trebuie administrat (ml) = Doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)</td></tr>
<tr><td>Exemplu</td><td>În cazul unui pacient cu greutatea corporală de10 kg, doza de inițiere este 1 µg/kg de romiplostim.<br><br>Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg<br><br>Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizeaza conform procedurii mai sus descrise. Concentrația rezultată este 125 µg/ml.<br><br>Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml</td></tr>
</table>

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50.000/µl. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50.000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.

Ajustaţi doza după cum urmează:

| Numărul trombocitelor (x $10^9$/l) | Acţiune |
|---|---|
| < 50 | Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg |
| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor<br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x $10^9$/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg |

Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x $10^9$/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 x $10^9$/l) şi întreruperea tratamentului (400 x $10^9$/l), conform raţionamentului clinic.

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 creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic)

2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate

3.semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatica

4.hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

5. necomplianţa pacientului.

V. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie si oncologie pediatrica, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrica (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).”

**“DCI**:**ICATIBANTUM**

**1. Definiție**

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH).

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2-5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

**2. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

**3. Indicații terapeutice**

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar prin deficiență de C1 inhibitor esterază la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

**4. Criterii de includere în tratament**

În programul național de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Referință/Pilot de AEE și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de Centrul de Referință/Pilot va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

**5. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu Icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației

**6. Mod de administrare**

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și $25^0$C).

**7. Doze**

Doza recomandată la pacientii adulti este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În unele cazuri, doza de Icatibant se poate repeta, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi a 30 mg.

Doza recomandată de Icatibant în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 17 ani) este prezentată în tabelul 1 de mai jos:

| **Greutate corporală** | **Doza (volumul injecției)** |
|---|---|
| 12 kg - 25 kg | 10 mg (1,0 ml) |
| 26 kg - 40 kg | 15 mg (1,5 ml) |
| 41 kg - 50 kg | 20 mg (2,0 ml) |
| 51 kg - 65 kg | 25 mg (2,5 ml) |
| >65 kg | 30 mg (3,0 ml) |

**8. Monitorizare tratamentului**

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la Centrul de Referință prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Referință/Pilot de AEE.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficace în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasma proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.

**9. Prescriptori**

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Referință/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării

primelor două doze și prin notarea de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației.”

**„DCI:IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ**
**DEFINIŢIA AFECŢIUNII**:

- sindroame de imunodeficienţă primară:
  - agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
  - imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
  - imunodeficienţă severă combinată
  - deficite de subclasă IgG
  - deficite anticorpice specifice

**CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Terapie de substituţie la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta între 0 şi 18 ani) cu sindroame de imunodeficienţă primară cum sunt:
  - agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
  - imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
  - imunodeficienţă severă combinată
  - deficite de subclasă IgG cu infecţii recurente
  - deficite anticorpice specifice

**SELECȚIA PACIENȚILOR**

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficiență primară care necesită substituție cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.
Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:
-au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
-au abord venos dificil
-administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă
-prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital
-au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară
-solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor primare și pacient / părintele sau tutorele legal al pacientului și

numai după ce pacientul / îngrijitorul pacientului a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

**Eligibilitatea pacientului**

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC). Pentru aceasta, pacientul / îngrijitorul trebuie :

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)
- Să înțeleagă metoda “împingerii” ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unitatii sanitare prin care se deruleaza programul

**Contraindicații ale administrării IgSC**

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea de imunoglobulină
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

**Încetarea administrării IgSC**

-la cererea pacientului / tutorelui legal
-pacient necompliant
-evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte a IgSC
-reacții severe la locul de administrare
-unul sau mai multe criterii menționate la contraindicații ale administrării IgSC

**TRATAMENT:**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul imunodeficienţei.

Administrarea subcutanată se inițiază în spital după ce pacientul / îngrijitorul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul / îngrijitorul și-a însușit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijește pacientul.

**Scheme de administrare**

Doza va fi individualizată pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecții.

A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC să se inițieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig. Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă. Doza lunară de IgSC este identică cu cea administrată pe cale intravenoasă. Pentru administrarea subcutanată, această doză se va divide în patru și se va administra săptămânal. Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatice mai constante.

B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat și optează pentru IgSC, administrarea acesteia se va face astfel:
   -se administreaza o doză de încărcare de 0,1g/kg/doză 4-5 zile consecutiv

- după atingerea stării de echilibru a concentraţiilor de IgG, se administrează doze de întreţinere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor şi a intervalului dintre administrări se face în funcţie de nivelul concentraţiei minime plasmatice și de frecvența infecțiilor.

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare și creșterii în greutate a gravidei.

**Mod de administrare:**

o **Calea subcutanată**:

-Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare

-doza poate fi administrată în mai multe locuri.

-viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml/oră/ pompă de perfuzare.

-viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 ml/oră/ pompă de perfuzare, la interval de trei până la patru săptămâni.

-viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu stricteţe.

-când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri

-dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24-27 și o lungime de 4-6mm pentru sugari, la un diametru de 23-25 și o lungime de 9-15mm în cazul adulților.

o **Calea intramusculară**:

-Se utilizează în cazuri excepţionale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată;

-Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig

-Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat

**Monitorizarea în cursul administrării in spital**

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

-înainte de administrare

-la încheierea administrării

-se va observa pacientul pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați se va face mai frecvent.

**Locul de administrare a IgSC**

Cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este partea inferioară a abdomenului, la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau brațelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare – utilizarea aceluiași loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacție și de roșeață care pot să apară după administrarea de IgSC.
În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

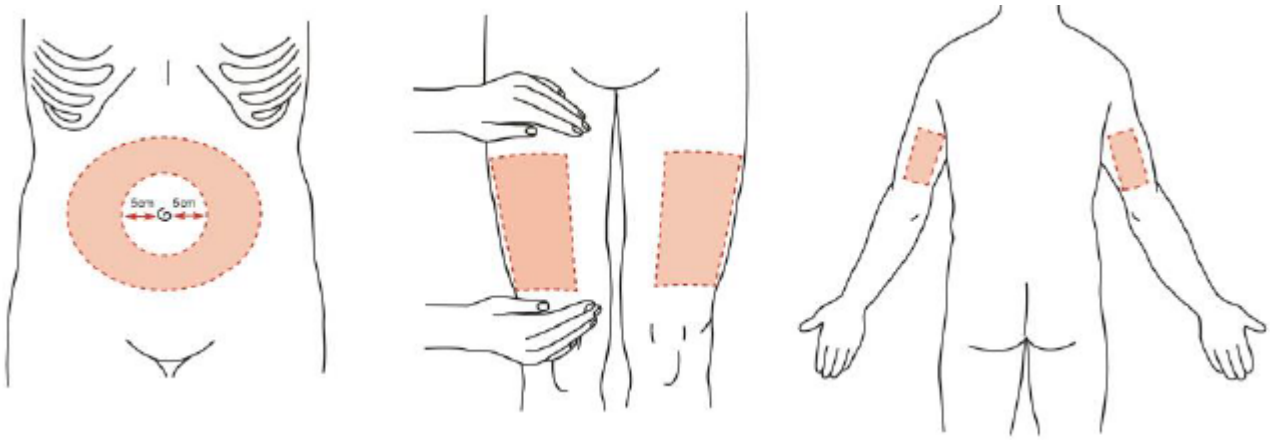


**Figura 1. Locuri de administrare a IgSC**

**Modalitatea de administrare a IgSC**

Administrarea IgSC se va face in conformitate cu autorizatia de punere pe piata pentru fiecare produs. Se vor respecta criteriile care se refera la doza uzuala, viteza initiala de infuzie/pompa, ritmul de crestere a vitezei de infuzie, doza maxima administrata, volumul maxim/loc de injectare si atentionarile special pentru pacientii cu anumite restrictii. IgSC nu se vor injecta intravenos.

**Tabelul 1. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată**

| | |
|---|---|
| **Reacție la locul de injectare** (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție) | -Evaluați alergia la leucoplast – utilizați leucoplast hipoalergenic<br>-Evaluați diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat |

| | |
|---|---|
| | -Evaluați lungimea acului – dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic<br>-Evaluați locul de infuzie – poate fi prea apropiat de stratul muscular<br>-Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site<br>- Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere<br>-Schimbați locul de infuzie<br>-Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice |
| **Scurgere la locul de injectare** | -Evaluați acul- asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat<br>-Evaluați locul de inserție- dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul<br>-Evaluați lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului<br>-Evaluați volumul de infuzie- reduceți volumul per site<br>-Evaluați viteza de infuzie- reducerea acesteia poate fi utilă |
| **Disconfort extrem datorat acului** | -Evaluați lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal<br>-Asigurați-vă că acul a fost inserat “uscat”, astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic<br>-Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice |
| **Timp de infuzie prea lung** | -Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei<br>-Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri<br>-Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acestea să nu fie descărcată |
| **Refluarea sângelui** | Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc |

**CONTRAINDICAŢII :**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

**ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:**

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariţia şocului.

- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecţie împotriva hepatitei A.

- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

o Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice şi varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni şi 3 luni.

o După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

o În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacităţii vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienţii cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferenţa cu testele serologice.

o După administrarea de imunoglobulină umană normală, creşterea tranzitorie în sângele pacienţilor a diverşilor anticorpi transferaţi pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentraţiei de haptoglobină şi testului Coombs).

**Copii şi adolescenţi**

Nu există atenţionări sau precauţii specifice sau suplimentare pentru copii şi adolescenţi.

**Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Siguranţa utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de aşteptat efecte nocive asupra evoluţiei sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte şi pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experienţa clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilităţii.

**REACŢII ADVERSE:**

Reacţiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacţii adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienţilor cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conţinând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariţiei de reacţii adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potenţialelor complicaţii:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienţii nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenţie a pacienţilor pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

- pacienţii care nu au mai fost trataţi cu imunoglobulină umană normală, pacienţii cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizaţi în timpul primei administrări şi în prima oră după prima administrare
- toţi ceilalţi pacienţi trebuie monitorizaţi timp de cel puţin 20 minute după administrare.

**Reacţiile de hipersensibilitate:**

- Reacţiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca aceşti pacienţi să fie trataţi cu precauţie.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacţie anafilactică, chiar şi la pacienţi care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacţii de tip alergic sau anafilactic impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

**Tromboembolism**.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale şi venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienţii cu factori cunoscuţi de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat şi antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauţie.

- Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică şi dureri toracice şi trebuie sfătuiţi să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariţiei acestor simptome.

- Pacienţii trebuie hidrataţi suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 3.

**Tabelul 3. Managementul efectelor adverse la domiciliu**

| **Reacție** | **Acțiune 1** | **Acțiune 2** |
|---|---|---|
| **Ușoară** (frecvent cutanată)<br>Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție | Aplică gheață la locul afectat | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit<br>Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h |
| **Moderată**<br>Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate | **Oprește infuzia** pentru 30 de minute | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit.<br>Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse. |
| **Severă**<br>Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează | **Oprește infuzia**<br>Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent<br>Întinde-te sau așează-te confortabil | Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede |

**PRESCRIPTORI:**
- Medici specialiști din unitățile sanitare care derulează **Programul Naţional de Tratament pentru Boli Rare pentru** sindroame de imunodeficienţă primară”

**DCI: BRENTUXIMAB**

**VEDOTIN I.INDICATII**

**TERAPEUTICE:**

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienţilor **adulţi** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:**
  - **după transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau
  - **după cel puţin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament
- Tratamentul pacienţilor **adulţi** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.**
- Tratamentul pacienţilor **adulţi** 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.**

**II.DIAGNOSTIC:**

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

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezenţa **celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS**) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **detecţia de celule limfocitare predominante** (LP - care **exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30**) este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**.
  Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor **investigatii paraclinice si de laborator obligatorii**, necesare indicaţiei terapeutice:

- **computer tomografie** al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);
- **tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă** (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi si ca stadializare (in functie de accesibilitate)
- datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
- **hemograma**, **proteina C reactiva**, **fosfatazei alcalina serica**, **lactat dehidrogenaza**, **enzimele hepatice** şi **albumina**, sunt obligatorii;
- testări privind prezenţa **virusurilor hepatice B, C şi HIV** sunt obligatorii (nivel de evidenţă II-III, grad de recomandare A);
- **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea **funcţiilor cardiace** şi **pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea,** de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un **expert hematopatolog** care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
- **Pentru diagnosticul si clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

## III.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 refractar**,
    - **după TCSA** (transplant de celule stem autologe),
    - **după cel puţin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament
- Pacienţi **adulţi** cu **Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
    - pacientii care nu au obtinut remisiunea completa dupa terapia de prima linie
    - pacientii care au recazut sub 12 luni de la obtinerea raspunsului complet la terapia de prima linie
    - pacientii care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar daca recaderea este dupa 12 luni de la raspunsul terapeutic complet).
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**
- **Limfom cutanat cu celule T CD30+(LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

## IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară

## V. TRATAMENT:

## DOZE:

- **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 pacienţii 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 iniţiat la ultima doză tolerate.
- **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 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 pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă 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)/concentraţia 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 aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/$mm^3$;
    < LIN -1,5 x $10^9$/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/$mm^3$; < 1,5 -1,0 x $10^9$/l);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 -500/$mm^3$; < 1,0-0,5 x $10^9$/l) sau 4 (< 500/$mm^3$; < 0,5 x $10^9$/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul3 sau Gradul4.
    - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile 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.
- Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare

ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

- La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- Pacienţii trebuie **monitorizaţi cu atenţie** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia **leucoencefalopatiei multifocale progresică** (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se intrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie 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 functiei pulmonare; in cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.
- Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie

anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică aufost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinala (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)
- Monitorizarea functiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
- Atentie in cazul pacientilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.
- Alaptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

**OPRIREA TRATAMENTULUI** cu Brentuximab vedotin:

- **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicitatii majore** sau **progresiei de boală** (lipsă răspuns);

**VI PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicala

„DCI:**PEMBROLIZUMABUM**

**A. Cancerul pulmonar**

**I. Indicaţii**

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
- în asociere cu Pemetrexed si chimioterapie pe baza de saruri de platina, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

**Aceaste indicaţiii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**II. Criterii de includere:**

• in monoterapie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic si PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat , efectuat printr-o testare validată

• In asociere cu Pemetrexed si chimioterapie pe baza de saruri de platina (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, in absenta mutatiilor EGFR sau ALK si independent de scorul tumoral proportional (STP) al PD-L1 .

- Cu toate acestea, pacientii aflati in prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decat cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 ≥ 50% , sunt eligibili in egala masura la Pembrolizumab in monoterapie sau la Pembrolizumab in asociere cu chimioterapia, tinand cont de absenta datelor de comparatie directa intre cele doua strategii, si de rezultatul unei comparatii indirecte pe baza datelor individuale care nu a aratat diferenta semnificativa intre cele doua strategii in termeni ai eficacitatii.

- Alegerea tratamentului pentru acesti pacienti trebuie sa fie ghidata de profilul de tolerabilitate mai favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea Pembrolizumab cu chimioterapia

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere**

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficienţă renală severă
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii
- sarcina si alaptare
- mutatii prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.
- metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG > 2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacientii cărora li se administrează tratament imunosupresor, pacienții cu infecţii active.

***După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți daca medical curant considera ca beneficiile depasesc riscurile potentiale**

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doza:**

- **200 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.**

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de

dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

**Insuficienţă renală**

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

**Insuficienţă hepatică**

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

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

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab

Majoritatea reacţiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacţiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie

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

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

adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

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

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

***Pneumonită mediată imun***

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

***Colită mediată imun***

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

***Hepatită mediată imun***

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

***Nefrită mediată imun***

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

***Endocrinopatii mediate imun***

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

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi şi în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obţinerea controlului metabolic .

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără

utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1. Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea trepată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții asociate administrării în perfuzie :

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Alte reacţii adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie

evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti- tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

**B. Melanom malign**

**I. Indicație**

Monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacientii adulti

**Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală**).

**II. Criterii de includere:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- *Status de performanta ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)*
- *Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)*
- *Pacienti pentru care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament*

**III. Criterii de excludere**

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficienţă renală severă

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii
- Sarcina si alaptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc).
- *Metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG >2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienti cărora li se administrează tratament imunosupresor şi cei cu antecedente de reacţii adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni.* ***** *(*vezi observația de mai jos)*
- **Observatie:** ***după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare / agravare a co-morbiditatilor, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat si apreciat individual de catre medical curant.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boala
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologica - in funcție de decizia medicului curant

**Doza:**

**Pembrolizumab in monoterapie - doza recomandata este de 200mg, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.**

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic

cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun

**Modificarea dozei:**

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficienţă renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinicreferitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renala severă

Insuficienţă hepatică

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

moderată sau severă. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

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

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab

Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacţiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie

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

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

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

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

***Pneumonită mediată imun***

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

***Colită mediată imun***

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

***Hepatită mediată imun***

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

***Nefrită mediată imun***

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

***Endocrinopatii mediate imun***

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

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi şi în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obţinerea controlului metabolic .

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de

tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1. Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea trepată a corticoterapiei. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

**Reacţii asociate administrării în perfuzie :**

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

**Alte reacţii adverse mediate imun**:

În plus, următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti- tumoral puternic. In astfel de cazuri,

nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

**„DCI: BLINATUMOMABUM**

**INDICATII: leucemie acuta limfoblastica (LAL)**

**CRITERII INCLUDERE IN TRATAMENT:**

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

**CONTRAINDICATII:**

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

**TRATAMENT**

- Tratamentul se initiaza sub indrumarea si supravegherea unui medic cu experienta in tratamentul bolilor hematologice
- La initierea tratamentului se recomanda spitalizarea pentru cel putinprimele 9 zile in cazul ciclului 1 si pentru cel putin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La pacientii cu antecedente/prezenta unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomanda spitalizarea pentru minimum primele 14 zile in cazul ciclului 1; durata spitalizarii din ciclul 2 se stabileste pe baza tolerantei din primul ciclu, fiind de mimimum 2 zile; se recomanda prudenta deoarece s-au inregistrat cazuri de apartitie tardiva a evenimentelor neurologice in al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la initiere si reinitiere (ex:intreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomanda supravegherea de catre un medic cu experienta/spitalizare

**Doze si mod de administrare:**

- Pacientii pot primi 2 cicluri de tratatment
- Un singur ciclu de tratament consta din 28 de zile (4 saptamani) de perfuzie continua
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fara trataemnt de 14 zile (2 saptamani)

- Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, pana la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
    - RC (remisiune completa): ≤5% blasti in maduva osoasa, fara semne de boala si recuperare completa a numaratorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc si neutrofile > 1.000/mmc)
    - RCh* (remisiune completa cu recuperare hematologica partiala): ≤ 5% blasti in maduva osoasa, fara semne de boala si recuperare partiala a numaratorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc si neutrofile > 500/mmc)
- **Doza recomandata** este in functie de greutatea pacientului:

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

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

- **Premedicatie si medicatie adjuvanta:**
    - **La adulti** : 20 mg dexametazona i.v. cu 1 ora inaintea initierii fiecarui ciclu terapeutic

- **La copii si adolescenti**: 10 mg/$m^2$ dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/$m^2$ dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute de la începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1).
- Tratament antipiretic (ex.paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecarui ciclu terapeutic
- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, inaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

o **Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masa tumorală mare** (blaşti leucemici ≥50% în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):
  - Dexametazona (a nu se depăşi 24mg/zi)

o **Ajustarea dozelor**
  - Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.
  - Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depaşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi după întreruperea tratamentului
  - Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
  - Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a se rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepţie cazurile descrise în tabel)

| **Toxicitate** | **Grad*** | **Recomandare pentru pacienti cu greutatea ≥ 45kg** | **Recomandare pentru pacienti cu greutatea < 45kg** |
|---|---|---|---|
| Sindromul de eliberare de citokine<br><br>Sindromul de liză tumorală | Grad 3 | Se intrerupe Blinatumomab până la rezolvare si se reincepe cu doza de 9 mcg/zi; se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile daca toxicitatea nu reapare | Se intrerupe Blinatumomab până la rezolvare si se reincepe cu 5 mcg/$m^2$/zi; se creste doza la 15 mcg/$m^2$/zi după 7 zile daca toxicitatea nu reapare |
| | Grad 4 | Se intrerupe permanent tratamentul | Se intrerupe permanent tratamentul |
| Toxicitate neurologică | Convulsii | Se intrerupe permanent tratamentul daca apare mai mult de un episod de convulsii. | Se intrerupe permanent tratamentul daca apare mai mult de un episod de convulsii. |
| | Grad 3 | Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor) si pentru cel puţin 3 zile apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi; se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administreaza premedicatie cu 24 mg dexamentazonă; apoi se reduce treptat dexamentazona in 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau daca rezolvarea toxicitatii dureaza mai mult de 7 zile, se intrerupe permanent tratamentul | Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor) si pentru cel puţin 3 zile apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/$m^2$/zi; se creste doza la 15 mcg/$m^2$/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/$m^2$/zi, sau daca rezolvarea toxicitatii dureaza mai mult de 7 zile, se intrerupe permanent tratamentul |
| | Grad 4 | Se intrerupe permanent tratamentul | Se intrerupe permanent tratamentul |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Creşterea valorilor enzimelor hepatice | Grad 3 | Dacă sunt relevante clinic, se intrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi. Se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. | Dacă sunt relevante clinic, se intrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/$m^2$/zi. Se creste doza la 15 mcg/$m^2$/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. |
| | Grad 4 | Se intrerupe permanent tratamentul. | Se intrerupe permanent tratamentul. |
| Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant) | Grad 3 | Se intrerupe tratamentul pana la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi. Se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. | Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor, apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/$m^2$/zi; se creste doza la 15 mcg/$m^2$/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. |
| | Grad 4 | Se intrerupe permanent tratamentul | Se intrerupe permanent tratamentul |

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

- **<u>Mod de administrare:</u>**

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

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

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

- Doza terapeutica la pacientii cu greutate corporala egala sau mai mare de 45 de kg **de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi**, respectiv pacientii cu

greutate corporala mai mica de 45 de kg **de 5 mcg/m$^2$/zi sau15 mcg/m$^2$/zi** trebuie administrata prin infuzarea unei cantitati totale de 240ml de solutie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

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

**ATENTIONARI si PRECAUTII**

**Siguranţa şi eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.**

- **Evenimente neurologice**
  - au fost observate după iniţierea administrării şi pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, tulburări de vorbire, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.
  - timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici, 12 zile
  - majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
  - rata mai mare de apariţie la vârstnici
  - se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratmentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice
- **Infecţii.**
  - La pacienţii carora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infectii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infectii oportuniste si infectii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenta mai mare la pacientii cu status de performanta ECOG ≥ 2.
  - Monitorizarea atenta si tratament prompt
- **Sindromul de eliberare de citokine**

- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromuluui de elibeare de cytokine: febra, astenie, cefalee, hipotensiune arteriala, cresterea bilirubinei totale, greata
- Timpul mediu pana la debut a fost de 2 zile
- Monitorizare atenta

- **Reactiile de perfuzie**
  - In general rapide, aparand in 48 ore dupa initierea perfuziei
  - Uneori aparitie intarziata sau in ciclurile ulterioare
  - Monitorizare atenta, in special in timpul initierii primului si celui de-al doilea ciclu de tratament
- **Sindromul de liza tumorala**
  - Poate fi amenintator de viata
  - Masuri profilactice adecvate (hidratare agresiva si terapie uricozurica) si monitorizare atenta a functiei renale si a balantei hidrice in primlele 48 ore dupa prima perfuzie
- **Imunizari**
  - Nu se recomanda vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel putin 2 saptamani de la inceperea tratamentului, in timpul tratamentului si pana la recuperarea limfocitelor B la valori normale dupa primul ciclu de tratament
  - Datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

**PRESCRIPTORI:**

- Initierea tratamentului la adulti se face de catre medicii din specialitatea hematologie. Continuarea tratamentului la adulti se face de catre medicul hematolog.
- Initierea tratamentului la copii si adolescenti <18 ani se face de catre medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatrica/oncologie pediatrica sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in

oncologie si hematologie pediatrica sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatrica

Continuarea tratamentului la copii si adolescenti <18 ani se face de catre catre medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatrica/oncologie pediatrica sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in oncologie si hematologie pediatrica sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatrica”.

**“DCI: DASATINIBUM**

**Indicatie:**

1. Leucemia mieloida cronica (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acuta limfoblastica (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii si adolescenti nou diagnosticati cu Leucemia mieloida cronica Ph+ in faza cronica (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistenta sau intoleranta la terapii anterioare, inclusive Imatinib.

**Criterii de includere:**

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii si adolescenti:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

**Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Tratament:**

**A. Doze:**

- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral

- La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii
- La copii si adolescenti doza recomandata se stabileste in functie de greutatea corporala, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, daca modificarea greutatii corporale o impune.

| Greutate corporala (kg) | Doza zilnica (mg) |
|---|---|
| 10 pana la mai putin de 20 kg | 40 mg |
| 20 pana la mai putin de 30 kg | 60 mg |
| 30 pana la mai putin de 45 Kg | 70 mg |
| cel putin 45 de kg | 100 mg |

Urmatoarele cresteri ale dozei, sunt recomandate la copiii si adolescentii care nu obtin un raspuns hematologic, citogenetic si molecular la momentele de referinta recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

| | Doza (doza maxima/zi) | |
|---|---|---|
| Comprimate | Doza initiala | Crestere |
| | 40 mg | 50 mg |
| | 60 mg | 70 mg |
| | 70 mg | 90 mg |
| | 100 mg | 120 mg |

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

**C. Ajustari sau modificari ale dozei:**

- **<u>Toxicitate hematologica</u>** (mielosupresie):

- o LMC în fază cronică (doză iniţială 100 mg o dată pe zi) :
    - daca numarul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 50 000/mmc se opreşte tratamentul; când neutrofilele cresc ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 50 000/mmc se reia tratamentul la doza initiala.
    - In caz de recurenta, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
  - o LMC în fază accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză iniţială 140 mg o dată pe zi):
    - daca numarul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 10 000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
    - dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul; când neutrofilele ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 20 000/mmc se reia tratamentul la doza de start iniţială.
    - dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
    - dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.
- **Toxicitate nehematologica**:
  - o reacţie adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
    - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeaşi doză în cazul în care este prima apariţie a reacției adverse şi in doza redusa în cazul unei recurente.
  - o reacţii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
    - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse si poate fi reluat conform necesităţilor la o doză redusă în funcţie de severitatea iniţială a reacției adverse

**Monitorizarea tratamentului** :

- definirea raspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..
- dasatinib este asociat cu retenţia de fluide; monitorizare atenta a pacientilor, in special a celor >65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reactii adverse) si gestionarea prompta a manifestarilor aparute
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalarii hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infectie VHB inaintea inceperii tratamentului; monitorizare atenta a purtatorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

**Criterii de intrerupere a tratamentului:**

1. Intoleranta la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..

**Prescriptori:**

- iniţierea la pacientii adulti se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului la pacientii adulti se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

- iniţierea la pacientii copii se face de către medicii din specialitatile oncologie – hematologie pediatrica sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie si oncologie pediatrica
- continuarea tratamentului la pacientii copii se face de către medicii din specialitatile oncologie – hematologie pediatrica sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie si oncologie pediatrica atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie si oncologie pediatrica sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

**“DCI: NILOTINIBUM**

**Indicatie:**

1. Leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv **(Ph+)**

**Criterii de includere:**

Nilotinib este indicat pentru tratamentul :

- pacienţilor adulţi si pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloida cronica (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienti pediatrici cu leucemie mieloida cronica (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

**Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

**Tratament:**

**A.Doze:**

- **Pacientii adulti -** doza recomandată de Nilotinib este:
  - 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
  - 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacientii pediatrici –** dozele sunt sunt individualizate în funcție de suprafața corporală ($mg/m^2$)

- Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/$m^2$ de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropriată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

  Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/$m^2$ de două ori pe zi

| Suprafață corporală (SC) | Doza în mg<br>(de două ori pe zi) |
|---|---|
| Până la 0,32 $m^2$ | 50 mg |
| 0,33 – 0,54 $m^2$ | 100 mg |
| 0,55 – 0,76 $m^2$ | 150 mg |
| 0,77 – 0,97 $m^2$ | 200 mg |
| 0,98 – 1,19 $m^2$ | 250 mg |
| 1,20 – 1,41 $m^2$ | 300 mg |
| 1,42 – 1,63 $m^2$ | 350 mg |
| ≥1,64 $m^2$ | 400 mg |

*Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.

*Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și

*există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

**B. Ajustări sau modificări ale dozei**:

- In cazul apariţiei **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul 1

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie

| | | |
|---|---|---|
| LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi şi<br>LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN* < 1,0 x $10^9$/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x $10^9$/l | 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.<br>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x $10^9$/l şi /sau numărul de trombocite > 50 x $10^9$/l.<br>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi. |
| CML care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN* < 0,5 x $10^9$/l şi/sau numărul de trombocite < 10 x $10^9$/l | 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată.<br>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x $10^9$/l şi /sau numărul de trombocite > 20 x $10^9$/l.<br>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi. |

* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:
  - trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
  - dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.

- **Creşteri ale valorilor lipazemiei**:
    - in cazul creşterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
    - valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic.**
- **Creşteri ale valorilor bilirubinemiei** şi ale concentraţiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice**:
    - in cazul creşterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
    - valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic.**

**Monitorizarea tratamentului** :

- definirea raspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

**Criterii de intrerupere a tratamentului:**

1.pacientii cu LMC Ph1+ in faza cronica, ce au fost tratati cu Nilotinib ca terapie de prima linie si au obtinut un raspuns molecular profund sustinut (MR 4.5).

Intreruperea tratamentului poate fi luata in considerare la pacientii eligibili cu LMC in faza cronica Ph1+ care au fost tratati cu nilotinib 300mg X2/zi pentru minimum 3 ani daca raspunsul molecular profund se pastreaza pentru minimum 1 an inaintea intreruperii tratamentului. Intreruperea terapiei trebuie initiata de catre un medic cu experienta in tratamentul LMC.

Intreruperea tratamentului se va face numai cu conditia asigurarii monitorizarii corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara
    - la 4 saptamani  in primul an
    - la 6 saptamani in al doilea an
    - apoi la 12 saptamani
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuata cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele raspunsului din scala internationala (IS) , cu o sensibilitate de cel putin MR4.5 (BCR/ABL ≤0.0032%IS)
- pentru pacientii care pierd MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL≤0.01%IS) dar nu MMR (MMR= BCR-ABL/ABL≤0.1%IS) in timpul etapei de intrerupere a tratamentului , nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 saptamani pana cand nivelele BCR-ABL revin la un nivel intre MR4 si MR4.5. Pacientii care isi mentin nivelele BCR-ABL intre MMR si MR4 pentru minimum 4 masuratori consecutive se pot intoarce la orarul original de monitorizare.
- Pacientilor care pierd MMR trebuie sa li se reinitieze tratamentul in decurs de 4 saptamani de cand s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reinitiata cu o doza de 300mgX2/zi  sau cu o doza redusa de 400mg/zi daca pacientul a utilizat o doza redusa inaintea intreruperii terapiei. Pacientilor carora li se reinitiaza tratamentul cu nilotinib trebuie sa li se monitorizeze nivelul de transcript lunar pana cand se restabileste MMR si apoi la 12 saptamani .

2.pacientii cu LMC Ph1+ in faza cronica, ce au fost tratati cu Nilotinib dupa o terapie anterioara cu imatinib si au obtinut un raspuns molecular profund sustinut (MR 4.5).

Intreruperea tratamentului poate fi luata in considerare la pacientii eligibili cu LMC in faza cronica Ph1+ care au fost tratati cu nilotinib pentru minimum 3 ani daca raspunsul molecular profund se pastreaza pentru minimum 1 an inaintea intreruperii tratamentului. Intreruperea terapiei trebuie initiata de catre un medic cu experienta in tratamentul LMC.

Intreruperea tratamentului se va face numai cu conditia asigurarii monitorizarii corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara
    a. la 4 saptamani  in primul an
    b. la 6 saptamani in al doilea an

c. apoi la 12 saptamani

- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuata cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele raspunsului din scala internationala (IS) , cu o sensibilitate de cel putin MR4.5 (BCR/ABL ≤0.0032%IS)
- la pacientii cu pierdere confirmata a MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL≤0.01%IS) in timpul etapei de intrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidentiata la doua masuratori consecutive la interval de 4 saptamani) sau pierderea raspunsului molecular major (MMR = BCR-ABL/ABL ≤0.1% IS) trebuie sa se reinitieze tratamentul in decurs de 4 saptamani de cand s-a detectat pierderea remisiunii.
- Terapia cu nilotinib trebuie reinitiata cu o doza de 300mgX2/zi sau 400mgX2/zi.
- Pacientilor carora li se reinitiaza tratamentul cu nilotinib trebuie sa li se monitorizeze nivelul de transcript lunar pana cand se restabileste MMR sau MR4 si apoi la 12 saptamani .

3.Intoleranta la tratament
4.Esec terapeutic definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..

**Prescriptori:**

- iniţierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz , respectiv de medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog,după caz , medicului cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau cu suprraspecializare/ competente sau atestat de studii complementare in oncologie şi hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

**”PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU MEDICAMENTUL CU DCI VANDETANIB IN TRATAMENTUL CARCINOMULUI MEDULAR TIROIDIAN”**

**I. Indicații:**

Carcinomul medular tiroidian agresiv şi simptomatic, la pacienţi cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

**II. Criterii de includere:**

a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

b) Vârstă > 5 ani

c) ECOG 0-2

d) poate benefica de tratament si un pacient care nu are leziuni masurabile (de ex – doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitiva)

e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant

f) Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)

g) Statusul mutatiei RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienţii la care mutaţia genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. In acest caz decizia de initiere a tratamentului va fi luata individual, in functie de evaluarea raportului risc-beneficiu.

**III.Criterii de excludere:**

a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)

b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90mmHg sub tratament hipotensor)

c) Sarcină / alaptare

d) Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat >480 msec.

f) Istoric de torsada varfurilor

g) Administrarea concomitenta de arsenic, cisaprid, eritromicina intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida si Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid si Dofetilid.

**IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):**

a) Toxicitatea cutanată.

b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.

c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib

d) Insuficienta cardiaca - La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

e) Alungirea intervalului QT –este dependenta de doza, mai ales in primele trei luni de tratament. Se recomanda monitorizarea EKG la iniţierea tratamentului, la 1, 3, 6 şi 12 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puţin un an. Se recomanda si monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) in aceleasi perioade.

Dupa reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicata aceeasi schema de monitorizare, precum si dupa intreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienţii care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc ≥ 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

f) Diaree - Pentru tratamentul diareii, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc şi electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mica.

g) Creşteri ale concentraţiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienţii trataţi cu vandetanib. Majoritatea creşterilor concentraţiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1-2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.

h) Boală interstiţială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienţii trataţi cu vandetanib şi unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt şi trebuie iniţiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv şi pacientul trebuie tratat adecvat.

i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral şi observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu şi fara chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în

considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie şi status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 -Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit, etc.).

**V. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

**VI.Forma de administrare:**

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeasi ora din zi. In caz de necesitate a ajustarii dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicatia medicului curant.

Doze la copii şi adolescenţi

| Aria suprafeţei corporale (m2) | Doza iniţială (mg)a | Creşterea dozei (mg)b atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei iniţiale | Scăderea dozei (mg) c |
|---|---|---|---|
| 0,7 - <0,9 | 100 în fiecare a doua zi | 100 zilnic | - |
| 0,9 - <1,2 | 100 zilnic | Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100 | 100 în fiecare a doua zi |
| 1,2 - <1,6 | Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100 | 200 zilnic | 100 zilnic |
| ≥ 1,6 | 200 zilnic | 300 zilnic | Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100 |

a Doza iniţială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m2 nu au fost investigate în studiile clinice la copii şi adolescenţi.

c Pacienţii cu o reacţie adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puţin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacţiile adverse s-au remis complet.

Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

**VII. Monitorizare:**

- imagistic -CT/RMN initial la 3 luni dupa initierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni

- toxicitatea hepatică (AST,ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni

-TA și EKG (interval QTc) si electroliţi (magneziu, potasiu, calciu) – la intervale apreciate ca fiind optime de catre medicul curant

-TSH- la 6 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni

La pacienţii la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

**VIII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatrica/oncologie pediatrica sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in oncologie si hematologie pediatrica sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatrica.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatrica/oncologie pediatrica sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in oncologie si hematologie pediatrica sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatrica.

” **DCI: OSIMERTINIB**

**Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular**

**I. Indicații**: Osimertinib este indicat pentru:

- tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

**II. Criterii de includere**:

a) vârstă peste 18 ani

b) status de performanta ECOG 0-2

c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat si cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) – pentru indicația de primă linie de terapie moleculară sau cu mutație pozitivă T790M a EGFR – pentru indicația de terapie moleculară de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR);

d) prezenta mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se determina din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau AND tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR – pentru indicația de linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

**III. Criterii de excludere/întrerupere:**

a) Insuficienta hepatica severa: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatica severă nu este recomandată

b) Boală interstiţială pulmonară/pneumonită

c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: intreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea iniţială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)

d) Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă

e) Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă

f) Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit

g) Sarcina/alăptarea

h) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

**IV. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

**V. TRATAMENT**

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeaşi oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

**Ajustarea dozelor**

Întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcţie de parametrii individuali de siguranţă şi tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

**Grupe speciale de pacienţi**

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă şi statutul de fumător.

**VI. Monitorizare:**

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

**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.”

**„DCI: CARFILZOMIBUM**

DEFINITIA AFECTIUNII:

– Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

– În combinaţie cu lenalidomida si şi dexametazonă , si respectiv in combinatie numai dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puţin o linie terapeutică.

– Indicat în combinatii terapeutice conform ghidurilor ESMO si NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

– hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

– sarcină şi alaptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE:

DOZA DE ADMINISTRAT

– se calculează pe suprafaţa corporeală până la maxim 2,2 $m^2$;

– pacienţii cu o suprafaţă corporală mai mare de 2,2 $m^2$ vor primi doza calculată pentru 2,2 $m^2$; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutăţii mai mici sau egale cu 20%.

**Carfilzomibum în combinatie cu lenalidomida si cu dexametazona**

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

**Carfilzomib:**

– PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 – 28) .

– Se începe cu o doza de 20 mg/$m^2$ (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/$m^2$ (maxim = 60 mg)

– În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/$m^2$ pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

– Începand cu ciclul 13 de tratament, dozele de Kyprolis din ziua 8 şi 9 nu se mai administrează

**Lenalidomida:**

– se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1–21

–Se va avea în vedere reducerea în funcţie de necesităţi a dozei iniţiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală la începutul tratamentului

**Dexametazona:**

– 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.

– Trebuie administrată cu 30 minute – 4 ore înainte de carfilzomibum

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicităţi inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

**Carfilzomibum în combinatie cu dexametazona**

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

**Carfilzomib:**

**–** PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână,pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 – 28) .

**–** Se începe cu o doza de 20 mg/$m^2$ (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/$m^2$ (maxim = 123 mg)

**–** În ciclurile 2-13 de tratament, se administrează 56 mg/$m^2$ pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

**Dexametazona**:

**–** 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.

**–** Trebuie administrată cu 30 minute – 4 ore înainte de carfilzomibum.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicităţi inacceptabile.

Tratament complementar:

**–** Profilaxie antivirală – pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster

**–** Se recomanda profilaxia antitrombotica – dupa evaluarea riscurilor şi în funcţie de statusul pacientului

**–** Hidratare si monitorizare hidro-electrolitica

Hidratare adecvată înaintea iniţierii tratamentului, în special la pacienţii cu risc crescut de sindrom de liza tumorala sau toxicitate renala.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi cu 48 ore inainte de ziua 1 din ciclul 1) cat si intravenos (250-500 ml de lichide adecvate inaintea fiecarei doze din ciclul 1)
- Se administreaza suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, dupa necesitati, dupa administrarea carfilzomibului in ciclul 1.

Hidratarea orala si/sau intravenoasa trebuie continuata, in functie de necesitati, in ciclurile subsecvente.

Toti pacientii se monitorizeaza pentru evitarea incarcarii hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajusteaza in functie de existenta sau posibilitatea aparitiei insuficientei cardiace.

Nivelele potasiului seric trebiesc monitorizate lunar, sau mai frecvent in functie de:

- datele clinice
- nivelele masurate inaintea inceperii tratamentului
- terapia concomitenta utilizata
- comorbiditati

MODIFICARI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul rectiilor adverse aparute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

| Regim | Doza de carfilzomib | Prima reducere de doza | A doua reducere de doza | A treia reducere de doza |
|---|---|---|---|---|
| Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona | 27mg/$m^2$ | 20mg/$m^2$ | 15mg/$m^2$ | - |
| Carfilzomibum + dexametazona | 56mg/$m^2$ | 45mg/$m^2$ | 36mg/$m^2$ | 27mg/$m^2$a |

Durata perfuziei cu carfilzomibum ramane neschimbata pe perioada reducerii dozei. a – Daca simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se intrerupe.

V. MONITORIZARE:

la initierea terapiei si periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

– criteriile IMWG de evaluare a bolii

– examen clinic

– electrocardiograma; consult cardio-vascular (daca se impune)

– hemoleucograma completa

– coagulograma

– probe hepatice (transaminaze, bilirubina)

– probe renale

– electroliti

PRECAUTII SI ATENTIONARI:

- afectiuni cardiace
  - pacientii cu semne/simptome de insuficienta cardiaca cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (in ultimele 4 luni), si pacientii cu angina sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluati cardiologic inaintea inceperii tratamentului pentru optimizarea statusului (atentie particulara pe tensiunea arteriala si managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc trataţi cu grija, ramanand sub stricta observaţie .
  - riscul de insuficienta cardiaca este mai mare la pacientii peste 75 ani
  - se opreste carfilzomibum in cazul evenimentelor adverse gr 3 si 4 pana la recuperare; se reia cu o doza redusa in functie de evaluarea risc/beneficiu

- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT

- tromboembolismul venos – pacientii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizati; tromboprofilaxie

- toxicitate hepatica si renala – evaluare initiala si monitorizare ulterioara a probelor hepatice si renala

- metode contraceptive pentru femeile la varsta fertila

REACTII ADVERSE:

– toxicitate cardiaca: insuficienta cardiaca; infarct miocardic; ischemie miocardica; hipertensiune arteriala

– toxicitate pulmonara: dispnee; hipertensiune pulmoara;infectii

– toxicitatea renala: insuficienta renala acuta

– toxicitate hepatica

– toxicitate hematologica: trombocitopenie si hemoragii

– evenimente tromboembolice venoase

– sindrom de liza tumorala

– reactii alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

| Subcategorie de raspuns | Criterii de raspuns |
|---|---|
| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate $10^{-5}$ |
| CR imunofenotipic | CR strict plus<br>Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori) |
| CR strict (sCR) | CR conform definitiei de nai jos plus Raport normal al FLC si<br>Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2-4 culori |
| CR | Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si<br>:: 5% PC in MO |
| VGPR | Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau<br>Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore |
| PR | Reducere ≥ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau pana la < 200 mg in 24 ore.<br>Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere ≥ 50% a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M.<br>Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost ≥ 30%.<br>Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente. |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

– Medici specialisti hematologi

– Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

## DCI: TRATAMENT IMUNOMODULATOR – SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multipla reprezinta cea mai invalidanta boala a adultului tanar, afectand un numar important de pacienti la varsta de maxima activitate socio-profesionala, avand deci implicatii socio-economice semnificative dar si **determinand** o alterare severa a calitatii vietii acestor pacienti. Singurul ***tratament modificator al evolutiei bolii*** eficient deocamdata aprobat la pacientii diagnosticati cu scleroza multipla, pe plan intern si international, este cel imunomodulator, pentru: sindromul clinic izolat ( CIS ), forma cu recurente si remisiuni si in stadiile initiale ale formei secundar progresive, precum si pentru recurentele care pot sa apara in formele progresive de boala. Acest tip de tratament este unul de preventie secundara a invalidarii severe (fizice si mentale) la pacientii cu scleroza multipla intrucat in aceasta afectiune nu se cunoaste in prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienta au evidentiat in mod clar faptul ca daca tratamentul imunomodulator este introdus cat mai aproape de momentul debutului clinic, de preferat in stadiul de “sindrom clinic izolat” (CIS) (cel putin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atat pentru forma cu administrare i.m., cat si s.c. - si pentru glatiramer acetat), ***cheltuielile directe*** dar mai ales *cheltuielile indirecte* (in primul rand cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evolutiei bolii) sunt ***semnificativ mai mici*** decat daca tratamentul se initiaza in formele mai avansate de boala.

**Criteriile de includere a pacientilor cu scleroza multipla in tratamentul imunomodulator**

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor Mc Donald **2010**), forma recurent-remisivă, forma recurent remisia cu boala activa sau formă secundar progresivă
- Sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic)

**Criterii de excludere a pacientilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:**

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM forma primar-progresivă
- Contraindicatii determinate de comorbiditati asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1)
  - afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienta renala severa, **alte afectiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infectie HIV**
- Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- Contraindicatii determinate de conditii fiziologice(2):
  - sarcina în evoluţie
  - alaptarea
- Imobilizare definitiva la pat (EDSS >= 8)

- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul
- Nerespectarea repetata de catre pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicala

(1) In special pentru tratamentul imunomodulator care accentueaza depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acesti pacienti pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat sau teriflunomida, sau natalizumab

(2) In situatii speciale, in care se considera ca beneficiul pentru mama depaseste riscul pentru fat sau nou-nascut, glatiramerul acetat 20 mg ar putea fi administrat pe parcursul sarcinii si alaptarii, deoarece in conformitate cu RCP, nu au fost inregistrate date de toxicitate materno-fetala

**Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege ca prima solutie terapeutica, in functie de forma clinica de SM si complianta pacientului, urmatoarele medicamentele de linia I : Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. *( cele doua forme de interferon 1a, sunt considerate doua DCI diferite datorita caracteristicilor lor diferite farmacokinetice ),* Interferon beta 1b, Glatiramer acetat, **Teriflunomidum, Alemtuzumabum sau in situatii particulare** ( forme de boala foarte active conform criteriilor clinice si IRM ) **Natalizumab.**

Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau esec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

**La pacientii tratati, cu evolutie favorabila stabila si fara reactii adverse, nu este recomandata oprirea tratamentului, aceasta putand precipita reactivarea bolii.**

**Intreruperea temporara a tratamentului**

**In conditiile unei sarcini programate, este necesara intreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzatoare farmacocineticii fiecarei molecule.**

**Interferonul beta ( toate formele ) si glatiramerul acetat (GA), pot fi administrate pana inainte cu cateva saptamani de momentul conceptiei sau in unele cazuri chiar pana in momentul conceptiei;**

**Pe langa intreruperea tratamentului, la pacientii cu Teriflunomidum este necesara aplicarea unei proceduri de eliminare accelerata folosind colestiramina sau carbune activ, cel putin cu doua luni inainte de conceptie** ( v. protocolul specific, elaborat de catre Comisia consultativa de Neurologie a Ministerului Sanatatii ).

**In cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie initiata imediat.**

**Eşecul tratamentului imunomodulator constă în:**

- **pacientul continua sa aiba aceeasi frecventa a recaderilor, ca inainte de initierea terapiei actuale;**
- **persistenta activitatii bolii pe imagistica IRM;**
- **agravare a dizabilitatii produse de boala sau a activitatii bolii (clinic si/ sau imagistic – IRM) sub tratament;**
- **agravarea treptata a dizabilitatii fara aparitia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate**
- **progresia continua a dizabilitatii timp de un an, in absenta puseelor si semnelor IRM care nu raspund la nici o medicatie imunomodulatoare**
- reacţii adverse severe

**În caz de esec a tratamentului imunomodulator se iau în considerare:**

- întreruperea tratamentului imunomodulator
- schimbarea medicamentului imunomodulator
- schimbarea cu un medicament de linia a IIa (natalizumab) in urmatoarele situatii:
    - sub tratament pacientul face cel putin 1 recadere clinica iar examenul IRM cerebral si spinal evidentiaza cel putin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel putin 1 leziune hipercaptanta intr-un an
    - boala are o progresie continua sub tratament de linia I
- schimbarea cu un medicament de linia a IIa (alemtuzumab) in urmatoarele conditii:
    - Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boala (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului ( cel putin 1 puseu sub medicatie la mai mult de 6 luni de la inceperea tratamentului imunomodulator modificator de boala) și cel puțin nouă(9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune gadolinium pozitiva la examenul IRM comparativ cu cea anterioara recenta.
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

**Clase de medicamente**

**Interferon beta 1b** (medicamentele biologice corespunzatoare comercializate aprobate in Romania pentru acest DCI sunt identice ca indicatii, doze si mod de administrare)

**Indicatii la initierea terapiei:**

- formele de *scleroza multipla cu recăderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)
- formele de *scleroza multipla secundar progresiva* cu scor EDSS de până la 6.5

**Doze si mod de administrare**: 8 milioane UI/doza, 1 data la 2 zile, subcutanat

**Interferon beta 1a cu administrare intramusculara**

**Indicatii la initierea terapiei:**

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)

**Doze si mod de administrare:** 30 micrograme/doza, 1 data pe saptamana, intramuscular

*Observatii:*prezinta uneori avantajul unei mai bune compliante datorita frecventei mai rare de administrare, ceea ce il recomanda in special in formele de inceput ale bolii la pacientii foarte tineri.

**Interferon beta 1a cu administrare subcutanata**

**Indicatii la initierea terapiei:**

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat dupa primul puseu clinic de boala*
- *recaderile suprapuse uneia dintre formele cu evolutie progresiva*

**Doze si mod de administrare:**

- 44 micrograme/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat.
- la pacientii intre 12 si 18 ani, se va administra doar in doza de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe saptamana

**Glatiramer acetat**

**Indicatii la initierea terapiei:**

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5

- sindromul clinic izolat

**Doze si mod de administrare** (cu aceleasi indicatii pentru ambele forme, in functie de preferinta si toleranta pacientului):

- 20 mg/doza, o data pe zi,subcutanat

- **40 mg/doza, cu adminstrare s.c. 3 doze/saptamana. Ambele doze sunt utile deoarece unii pacienţi preferă doza de 20mg datorită efectelor adverse mai reduse , în timp de doza de 40mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.**

***Observatii:***

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat si pentru pacientii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia incepe sa scada din diferite motive biologice si medicale.

- Se poate recomanda acest medicament preferential la pacientii la care exista semne clinice si imagistice de piedere axonala si atrofie cerebrala secundara deoarece unele studii arata posibile efecte neuroprotectoare.

**Teriflunomidum**

**Indicatii la initierera terapiei:** scleroză multiplă recurent-remisivă **cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5**

**Doza si mod de administrare:** 14 mg/doza, o data pe zi, oral

***Observatii:***

- Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum

- Precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu **te**riflunomidum (Aubagio), datorita timpului de injumatatire plasmatica prelungit al natalizumabului

**Inainte de inceperea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate urmatoarele:**

- Tensiunea arteriala, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completa - inclusiv numaratoarea diferentiata a leucocitelor si numarului de trombocite

**In timpul tratamentului cu teriflunomida trebuie monitorizate urmatoarele:**

- Tensiunea arteriala, ALT, GPT; hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor si simptomelor (ex. de infectii) din timpul tratamentului

**Pentru procedura de eliminare accelerata :**

- se administreaza colestiramina 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramina 4 g de trei ori pe zi, in cazul in care colestiramina in doza de 8 g nu este bine tolerata

- alternativ se administreaza pulbere de carbune activat 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile

- se vor verifica concentratiile plasmatice prin doua determinari repetate , la interval de 14 zile si se va respecta un interval de minim 1,5 luni intre prima concentratie plasmatica mai mica de 0,02 mg/l si momentul conceptiei

**Natalizumab**

**Indicatii la initierea terapiei:**

- medicament de ***linia a II-a*** pentru cazurile foarte active de SM cu recaderi si remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfacator activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel putin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) *si nu* la scorul EDSS.

- **poate fi folosit ca tratament imunomodulator de *prima linie* in formele recurrent remisive cu evolutie rapida (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni evidenţiate cu gadolinium la IRM craniană sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).**

**Doze si mod de administrare:** 300 mg/doza, o administrare la 4 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora

***Observatii:***

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive la initierea tratamentului

- monitorizarea clinica, biologica şi imagistica pe intreaga durata a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun intreruperea imediata a tratamentului:

  - leucoencefalopatie multifocală progresivă
  - infecţii în special cu germeni condiţionat patogeni
  - insuficienţă hepatică
  - reacţii de hipersensibilitate

**Alemtuzumabum**

**Indicatii la initierea terapiei:**

Pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice si/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidante in ultimul an (cel putin 2 pusee in ultimii doi ani din care cel putin un puseu in ultimile 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM gadolinium - pozitiva sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.
2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boala (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent(cel putin un puseu sub medicatie la mai mult de 6 luni de la inceperea tratamentului imunomodulator modificator de boala în timpul tratamentului (cel putin un puseu sub medicatie la mai mult de 6 luni de la inceperea tratamentului imunomodulator modificator de boala) și cel puțin nouă(9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune gadolinium pozitiva la examenul IRM.

**Doze si mod de administrare:**

Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze Cardul de avertizare a pacientului şi Ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.

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

*Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:*

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

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

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

Observatii

- pacientii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesita premedicatie inaintea administrarii si tratament profilactic (vezi anexa nr 1)
- la pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab.
- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi anexa nr 1):

**IV. Prescriptori:** medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului national al bolilor neurologice-scleroza multipla.

Anexa nr 1

Alemtuzumab- criterii de selectie, pregatire,administrare si monitorizare a tratamentului

| **Înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab** | | **Calendar** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Iniţial** | **Cu 6 săptămâni inainte** | **Cu 2 săptămâni inainte** |
| **Teste de screening recomandate:** | • Pacienţii trebuie evaluaţi atât pentru infecţia tuberculoasă activă, cât şi pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.<br>• Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienţii cu risc ridicat de infecţie cu virusul hepatitei B (VHB) şi/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienţi identificaţi ca fiind purtători de VHB şi/sau VHC.<br>• Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului. | X | | |
| **Hemoleucograma completă cu formula leucocitară** | | X | | |
| **Valorile creatininei serice** | | X | | |
| **Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)** | | X | | |
| **Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar** | | X | | |
| **Vaccinări:** | • Se recomandă ca pacienţii să fi încheiat imunizarea conform cerinţelor locale.<br>• Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab | | X | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Regimul alimentar:** | Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte | | | X |

| **Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab** | | **Calendar** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Ziua 1 tratament** | **Ziua 2 tratament** | **Ziua 3 tratament** | **La 30 zile post tratament** | **La 120 zile post tratament** |
| **Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei** | Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicație cu **corticosteroizi** în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent). | X | X | X | | |
| | De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu **antihistaminice şi/sau antipiretice**. | X | X | X | | |
| **Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral** | Se va administra **aciclovir 200 mg** (sau echivalent) **de două ori pe zi,** începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab. | X | X | X | X | |
| Sarcină şi contracepție | Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi ulterior, timp de până la 4 luni după incheierea ciclului de tratament. | X | | | | |
| | Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. | | | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***Regimul alimentar*** | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului. | X | |

| **Activităţi de monitorizare intre cele 2 cicluri de monitorizare si post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab** | | |
|---|---|---|
| | **Lunar** | **Trimestrial** |
| Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică: | x | |
| Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar: | x | |
| Teste ale funcției tiroidiene: | | x |

**DCI: FULVESTRANTUM**

**I. Indicatia terapeutica**

Fulvestrantum este indicat în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:

- fără tratament anterior cu terapie endocrină (linia 1), sau
- în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluţie sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioara).

**II. Criterii de includere in tratament**

- vârstă ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansata loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER+)
- status post-menopauzal
- boala avansată loco-regional sau metastazată, fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
- dovada progresiei bolii, in oricare dintre situaţiile următoare:

- în timpul sau după hormonoterapia adjuvanta, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanta SAU
- în timpul sau după hormonoterapia cu intenţie paliativă pentru boala avansata loco-regional sau metastazată.

**III. Criterii de excludere**

- pacienti cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- insuficiență hepatică severă.

**IV. Doza si mod de administrare**

**Denumire comerciala si forma de prezentare**

FULVESTRANTUM (Faslodex) – seringi preumplute ce contin 250 mg Fulvestrantum în 5 ml solutie; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil şi ulei de ricin.

**Doza recomandata la femei adulte (inclusiv vârstnice):**

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza inițială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât sa existe beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

**Mod de administrare (tehnica):**

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injectare intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătății traiectului nervului sciatic.

**Durata tratamentului**

Tratamentul cu fulvestrant trebuie sa continue atâta timp cât pacientul prezinta beneficiu clinic sau pana când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabila).

**Atenționări speciale:**

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatica ușoară până la moderată.
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.
- Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traiectului nervului sciatic – risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociata cu locul de administrare.
- Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luată în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.
- Risc potențial pentru apariția osteoporozei

**V. Monitorizarea tratamentului**:

- Examen clinic complet
- Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totala, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalina, LDH, albumina serica - periodic
- Examene imagistice - radiografie pulmonara, ecografie abdominala, ex CT /RMN, elastografie glande mamare si regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasa – periodic

**VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Fulvestrantum:**

Tratamentul va continua atât cat pacientul va prezenta beneficiu clinic si cat va tolera tratamentul.

- **Progresie clinica sau imagistica**, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:
  - Apariția leziunilor noi
  - Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente
- **Progresie clinica** (simptomatologie evidenta care atesta evoluția bolii – deterioare simptomatica)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate

o**Cele mai frecvente reacții adverse (≥10%; foarte frecvente):** greața, creșterea valorii AST, ALT, ALP astenie, bufeuri, reacții la locul injectării, reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, artralgii și dureri musculoscheletale

o **Reacții adverse frecvente (intre 1% si <10% incidenta)**: infecții ale tractului urinar, anorexie, cefalee, thromboembolism venos (VTE), vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, durere de spate, reducerea numărului plachetelor sanguine, hemoragii vaginale, neuropatie periferică, sciatică

o **Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta)**: reacții anafilactice insuficienta hepatica, hepatita , creșterea nivelului gama-GT, hemoragie la locul injectării hematom la locul injectării nevralgie

- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

**Prescriptori**: medici specialiști Oncologie medicală.”

**„DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ*)**

**Indicaţii terapeutice:**

Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau probabila (anexa 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstiţială uzuală probabilă dacă în urma discuţiei în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluţie spre agravare a parametrilor funcţionali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult (>40 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
4. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forţată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 79% din valoarea prezisă
Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:
1. Adult (>40 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică(conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
5. Evaluare funcţională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
Capacitate vitală forţată > 50% din valoarea prezisă
Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 şi 90% din valoarea prezisă
Indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:
a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum
1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi,arahide sau soia
2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.
3. Insuficienţa hepatică modertă sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicina, ciclosporina

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi

2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de foma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițiera tratamenului. Zilele 1-7: o capsulă/compr film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8-14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi).Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: : 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi

(2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obtine si prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate intrerupe tratamentul 1-2 saptamani. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Intreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema initială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTA. Cele doua medicamente antifibrotice nu se asoiaza.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări

Monitorizarea tratamentului

Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcţional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)
- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.

c. Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizarii fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicaţii:

a) contraindicații utilizare nintedanibum:

Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi

Hipersensibilitate la arahide sau soia

Insuficienţa hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Afectiuni congenitale cu risc hemoragic- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale

Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare

Accident vascular cerebral recent

Ischemie miocardică acută, daca pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea

Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții :

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung

Se oprește înaintea oricarei intervenții chirurgicale și se poate reluala după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potential.

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi

Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1-2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N si fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu in baza scrisorii medicale emisa de medicul pneumolog curant.

Modalităţi de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere)
2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)
5.Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7.Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

ANEXA 1
Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică
• Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
• Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)
• Prezenta unor opacităţi de tip reticular subpleural
• Pot exista opacităţi de tip „geam mat” suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă
• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal
• Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
• Pot exista opacităţi de tip „geam mat” suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)

• Predominenţa subpleurală şi bazală
• Opacităţi de tip reticular de mică amploare
• Opacităţi de tip „geam mat” de mică amploare sau distorsiuni
• Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ – Leziuni care sugerează un alt diagnostic
• Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere
• Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)
• Predominanţa leziunilor de tip „geam mat”
• Micronoduli centorolobulari sau profuzi
• Opacităţi de tip condensare alevolară
• Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare

ANEXA 2
Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică :
• aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală
• distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
• prezenţa de focare fibroblastice
• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:
• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic
ȘI
• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

SAU

• aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată

• fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caractersistice UIP secundar unei alte cauze

• unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ :

• Caracteristici sau alte patternrui histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)

• Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză, etc.)

**DCI: RITUXIMABUM**

**Indicatii:**

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

**Criterii de includere:**

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
    a. netratat anterior , in asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like.**
    b. tratament de linia a 2-a si linii subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
    a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
    b. chimiorezistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
    c. care a recidivat ≥ 2 ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+ netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie,
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)
    a. tratament de linia I, a 2-a sau subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN.
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
    a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
    b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

**Criterii de excludere:**

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ activa

3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

**Metode de diagnostic**:

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

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

**Tratament :**

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:
   a. 375 mg/$m^2$ – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la14 zile sau 21 zile sau
   b. 375 mg/$m^2$ – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie – 375 mg/$m^2$/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/$m^2$ administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu urmat de 500 mg/$m^2$ administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)

D. Tratament de mentinere:

   a. 375 mg/$m^2$ administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

   b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8aplicatii)

**Monitorizarea tratamentului** :

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

**Intreruperea tratamentului:**

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

**Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală,după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog,după caz .”

**“DCI: BUPROPIONUM**

I.Clasa de medicamente:

Antidepresive NDRI

II.Forme farmaceutice:Cu administrare orală

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi dependenţa de nicotină.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**320** – Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150-300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:1-3 luni

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**DCI: BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORI INTESTINALĂ**

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

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

Pentru administrarea agentilor biologici, pacientul trebuie sa semneze Formularul de Consimtământ Informat al pacientului,

Pacienții vor fi inscriși in Registrul național de BII: *IBD-Prospect (*la data la care acesta va deveni operational

**I.CRITERII DE DIAGNOSTIC.**

1. Pentru diagnosticul de **boala Crohn** este necesara existenta criteriilor *clinice* (numărul scaunelor /24h, sensibilitate abdominala, scadere din greutate, febra, tahicardie), *biologice* (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) *endoscopice* (VCE): (afte,ulcere serpigionoase,aspect de piatra de pavaj,afectarea lumenului) *histologice (cînd este posibilă biopsia)* (inflamatie trasmurală,granulom inflamator). Evaluarea gravitații se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.
2. Pentru diagnosticul de **colita ulcerativa** - scaune diareice cel mai adesea cu sînge, tahicardie,sensibilitate abdominală,febra,probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie)endoscopic sunt prezente parțial sau în

totalitate: dispariția desenului vascular, friabiliate,eroziuni,ulcere,sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie,cript-abcese. Colitita ulceroasă fulminantă si colita in curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stânga extinsă,pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge,febra,VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afectiuni este necesar sa existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimtamantul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colita (infectioasa, cu atentie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemica, diverticulara, medicamentoasă)
- Screening infectios –pentru infectiile sistemice semnificative (HIV;VHB;VHC,TBC), tratamentul anti TNF α se va initia numai dupa obtinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (in cazul TB). Infectia cu VHC nu este o contraindicatie, dar pacientul trebuie monitorizat; infectia cu VHB este o contraindicatie relativa; daca tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de initierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/ nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afectiuni autoimune sau demielinizante, in functie de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacientii cu boala Crohn forma fistulizanta
- Verificarea inexistentei contraindicatiilor pentru tratamentul biologic.

II. **PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII**:

1. Tratamentul BII urmarește amendarea fazei acute sau a reapriderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu exepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul *step-up*, adică se incepe cu terapia standard monoterapie,standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. In formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, predinsonul și terapia biologică ( nu imunomodulatoarele ,cu exepția metotrexatului)

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

**Prescriptori** – tratamentul se prescrie și se monitorizeaza de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurgi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicatia medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

III.**TRATAMENTUL STANDARD**

1. Colita ulcerativa:

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

- Supozitoare: 1g/24 în proctite(rectite)

- Clisme: 1g /24h în proctite și colite stângi (pâna la 60 cm)

- Comprimate:2-4 g.zi. Colite stângi,colite stângi extinse,pancolite

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

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

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

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

Metotrexatul (25mg im /săaptămână) poate fi adminstrat si in 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/24h, Salofalk 3-4,5g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă acesta s-a obținut.
b. *Corticosteroizii:*(Prednison,Metylprednisolon,Hidrocortison, Budesonid) se administreaza la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40-60mg/24h.Budesonidul( 3-9Mg/24h) poate fi o alternativa cu efecte adverse mai reduse.

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

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

c. Metotrexatul (25mg im /săptămână poate fi adminstrat si in faza acută

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

**IV.TRATAMENTUL BIOLOGIC**

**Indicatiile tratamentului biologic (infliximab-original şi biosimilar si adalimumab-original și biosimilar):**

1. Boala Crohn:
   a. Pacienti adulti, cu boala Crohn moderata sau severa, cu esec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40-60 mg+ Imunomodulatori (Azatioprina-2,5mg/kg,sau-6MP-1,5mg/kg,sau Metotrexat 25mg intramuscular/sapt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.
   b. Boala Crohn fistulizanta, fara raspuns la tratamentul standard, in absenta abceselor (ecoendoscopie endorectala,RMN)
   c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b.Crohn (clinic, biologic, endoscopic)
   d. Pacienti cu boala Crohn severă-(fulminantă) care nu raspund în 3-5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boala severă și minim 2 dintre urmatoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamatiei peste valorile normale, prezenta afectarii perianale ileala de la debut, pacienti cu fenotip fistulizant sau stenozant). In aceste cazuri terapia biologica singura sau in asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.
   e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, in esec la tratament standard , pot fi tratati cu adalimumab (forme moderate sau severe de boala) sau cu infliximab (forme severe).
2. Colita ulcerativa
   a. Colita ulcerativa activa moderata sau severa,cu localizare stânga sau stânga extinsă-pancolită, la pacientii adulti, aflati in esec terapeutic la terapia standard(5-ASA: 2-4g + Prednison (40-60mg)+ Imunomodulator (AZA2-2,5mg/kg, sau 6-MP 1,5mg/kg, sau Metotrexat 25mg im/sapt)

b. Colita ulcerativa activa severa la copii intre 6 si 17 ani, cu extensie cel putin E2, aflati in esec terapeutic la terapia standard - indicatie doar pentru infliximab.

c. Colita ulcerativa/colita in curs de clasificare, acuta grava (colita fulminanta), in cazul esecului terapiei după 3-5 zile cu coticoizi iv (echivalent 6o mg metylprednisolon)cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5cm (eco,CT)– indicatie numai pentru infliximab.

**A. Tratamentul de inductie:**

- Adalimumab -original si biosimilar cu administrare subcutanata:

-la adulti - 160 mg initial, urmat de 80 mg la 2 saptamani si, ulterior, 40 mg la fiecare 2 saptamani în colita ulcerativa

- la adulți- 160mg inițial (sau 80mg) urmat de 80mg(sau 40mg) la doua saptamani, in b.Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg – 40 mg initial, urmat de 20 mg la 2 saptamani; in cazul in care este necesar un raspuns mai rapid la tratament poate fi utilizata doza de 80 mg in saptamana 0 si 40 mg in saptamana 2. Ulterior, doza recomandata, in ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 saptamani- în b.Crohn

- copii cu greutatea >40 kg – 80 mg initial, urmat de 40 mg in saptamana 2, iar ulterior – 40 mg la fiecare saptamani. In cazul in care este necesar un raspuns mai rapid la tratament poate fi utilizata doza de 160 mg in saptamana 0, urmata de 80 mg in saptamana 2 si cate 40 mg la fiecare 2 saptamani ulterior.-în b.Crohn

- Infliximab-original şi biosimilar

- la adulti si copii > 6 ani inductia se face cu 5 mg/kg, in perfuzie lenta, cu durata de minim 2 ore, 3 aplicatii (la 0, 2 si 6 saptamani)- in b.Crohn și colita ulcerativa.

B. **Tratamentul de mentinere a remisiunii**:

- Infliximab 5 mg/kg in perfuzie lenta, la interval de 8 saptamani
- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 saptamani.

## C. Evaluarea raspunsului terapeutic

Raspunsul terapeutic va fi evaluat la 12 saptamani de la initierea terapiei si, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de cate ori se suspecteaza pierderea raspunsului. *Lipsa răspunsului primar* la 12 saptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Raspunsul terapeutic va fi apreciat prin incadrarea intr-una dintre urmatoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:
    a. Remisiune *clinica* (dispariția simptomelor clinice) *clinico-biologică* (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) *endoscopică* (vindecarea mucosală) *histologică* (fara elemente inflamatorii) – Fistulele se inchid iar scorul CDAI < 150 puncte.,
    b. Raspuns partial–ameliorare clinico-biologica( ameliorarea simptomelor,reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scaderea scorului CDAI cu > 100 puncte scaderea drenajului fistulelor cu > 50%
    c. Recadere-pierderea răspunsului:reapariția simptomelor,a modificarilor biologie,endoscopice. Valoare predictiva ridicată: cresterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativa:
    a. Remisiune *clinică*-dispariția siptomelor,*clinico-biologică* (fară simptome și probe biologice normale), *endoscopică* (vindecare mucosală*) histologică* (fara elemente inflamatorii de tip acut):
    b. Raspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologica,eventual endoscopica cu persistența eritemului,granulației și stergerea desenului vascular
    c. Recadere-pierderea raspunsului terapeutic: reapariția siptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
    d. Monitorizare dupa obtinerea remisunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinica, biochimica, calprotectina fecala, eventual endoscopica/RMN daca valoarea calprotectinei este crescuta.

e. Recaderea sau pierderea secundara a raspunsului la tratament.

**Recomandări**:

a. Verificarea compliantei la tratament

b. Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenta unui abces, infectia cu CMV sau C. difficile, etc) si reevaluarea raspunsului terapeutic dupa corectarea cauzei respective.

c. optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Cresterea empirica a dozelor si/sau scaderea intervalului de administrare pentru biologicul folosit anterior, urmata de reevaluarea raspunsului terapeutic la 12 saptamani.
- Adaugarea unui imunomodulator (AZA)- poate ameliora raspunsul și prelungi remisiunea.
- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF si anticorpilor antidrog specifici si ghidarea terapiei in functie de rezultatul acestor determinari (*opțiune ideala dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent*): oprirea tramentului (nivel normal-fără anticorpi),cresterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fară anticorpi, schimarea agenului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor-(ultimele doua variante doar pentru infliximab).

**DCI: CETUXIMABUM**

## A. Cancer colorectal

### I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
    - în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
    - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
    - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

    *NOTĂ*: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

### II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
    - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
    - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
    - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

    *NOTĂ*: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

### IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal

- *Alternativ*: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare

## V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

## VI. Criterii de întrerupere

***a) definitivă***

- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oara și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

***b) temporară***

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

## VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

### B. Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

I. Indicații

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)

II. **Criterii de includere**

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)
- Vârstă > 18 ani
- Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. **Criterii de excludere**:

**1.** Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă

**2.** Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară

**3.** Sarcină / alăptare

**5.** Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab

**6.** Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. **Posologie**

Doza de încărcare : 400mg/$m^2$, ulterior 250mg/$m^2$ săptămânal

NOTĂ: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

**V. Monitorizare**

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3-6 luni

**VI.Criterii de întrerupere**

***a) definitivă***

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oara și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

***b) temporară***

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ☐ 2 (vezi RCP pentru

**VII. Prescriptori:** medici specialiști oncologie medicală.”

**„DCI : PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM**, GOLIMUMABUM****

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

**I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă** în tratamentul cu blocanți de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1-5):

**1. <u>Vârsta și greutate</u>**:

1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab;
1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

**2. <u>Prezența uneia dintre formele active de boală</u>**

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. **AIJ cu cel puţin 3 articulaţii** cu mobilitate diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu **uveită** indiferent de numărul de articulaţii, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenţionale.

2.2. **AIJ poliarticulară** (inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulații.

2.3. **Artrita asociată cu entezita**: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent

- uveita anterioară acută (simptomatică)

- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. **Artrita psoriazică**: artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii „înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definita prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

**3. <u>Pacientul se află într-una dintre următoarele situații</u>**:

3.1 Prezența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni – sau

- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni – sau

3.2. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

**4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, <u>reactanți de fază acută</u>**: VSH > 20 mm/h sau PCR ≥ 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

**5. <u>Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice</u>**:

- infecții active concomitente;

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;

- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

- **<u>confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.</u>**

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. **Tuberculoza**

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ 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 (după caz) 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 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

b. **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 înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B si C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

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

**II. Schema terapeutică cu agenți biologici**

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar si original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este :

este

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la <30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau >30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este :

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la <30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau >30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei si cu prezenta sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra in monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar si orginal)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ** și **oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic timp de minim 3 luni;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie in formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu **artrită idiopatică juvenilă forma sistemică** care au avut un răspuns inadecvat la

tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **oligo-articulară extinsă** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

**III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici**

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

a) ≥ 30% reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

b) ≥ 30% creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a) ≥ 30% creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

b) ≥ 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic in conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), sa se ia in considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptata a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică 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 cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:**

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

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

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

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, 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;

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, conform RCP al 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, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNFα: pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNFα: pacienți cu lupus sau sindroame lupus – like.

**V. Precauții**

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A si anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG , respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare si cortizonice :

- pulse-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze $\geq$ 2 mg/kg/zi sau $\geq$ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX $\geq$ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina $\geq$ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);

- ciclosporina ≥ 2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina ≥ 1-3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida ≥ 0,5 -2 mg/kg/zi;

În cazul în care – la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se afla deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeola și/sau varicela, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2-3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientul pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

**VI. Medici curanți si medici prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;

- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” București; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria” Iași; Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara. În termen de maxim 30 de zile de la intrarea în vigoare a prezentului protocol, medicii nominalizati vor fi adusi la cunostinta CNAS prin directia de specialitate a Ministerului Sănătăţii.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie 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

în tratamentul ambulatoriu,  cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate”.

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM**(ORIGINAL SI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM****

**I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil**

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

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

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

2. dactilită;

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

4. absența factorului reumatoid;

5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

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

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);

- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);

- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;

- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

**II. Tratamentul artropatiei psoriazice**

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

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

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;

- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când exista contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau

granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.

- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;

- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

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

**Evaluarea activității bolii**

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

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: *NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL)*.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: DAPSA ≤ 4;

- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA ≤ 14;

- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA ≤ 28;

- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

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

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

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

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

medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

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

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

**Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocanți de TNFα (adalimumabum original si biosimilar, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) şi blocanţi de IL17 (secukinumabum)**

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

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;

2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

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

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor

cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

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

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

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

**Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice**

1. *Tuberculoza*

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip 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 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

2. *Hepatitele virale*

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

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

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

**Scheme terapeutice**

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

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

**- infliximabum (original, biosimilar)**: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

- **etanerceptum (original, biosimilar)**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

**- golimumabum**: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizeaza la pacientii cu artropatie psoriazica, care nu au raspuns corespunzator la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacientii care au inceput tratament cu secukinumabum 150 mg si nu au atins tinta terapeutica (conform definitiei de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate creste doza de secukinumabum la 300 mg/luna.

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

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

**Evaluarea răspunsului la tratament**

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

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

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

**Continuarea tratamentului**

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

(DAPSA85, DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

**Schimbarea terapiei biologice**

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), sau secukinumabum, in dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

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

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

**Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)**

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

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

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

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

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

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

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

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

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

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

**III. Prescriptori**

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);

- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;

- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

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

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

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMAB****

I. **Definiția afecțiunii**

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5% - 1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;

2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5 - 10 ani;

3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

II. **Tratamentul spondilitei anchilozante**

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);

b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;
- durere;
- nivel de funcționalitate/dizabilitate;
- afectare a articulațiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);

d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- sulfasalazina - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

**Criterii de includere** a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul biologic cu blocanți de TNFα (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus;

b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;

c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;

d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografie sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS ≥ 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS ≥ 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemurale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

**Screeningul** necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

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

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA 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 înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

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

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA 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**

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

**Blocanții TNFα** utilizați în SA:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;

3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;

4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii;

5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

**Blocanți de IL17** utilizați în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4).

**Evaluarea răspunsului la tratamentului biologic**

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):

- delta ASDAS ≥ 1,1- ameliorare clinică importantă,
- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;

b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;

c) delta ASDAS ≥ 1,1.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie (1,3 < ASDAS < 2,1) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

d) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

e) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS ≥ 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

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 ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

**Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă** (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS ≤ 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

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

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

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

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

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

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

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

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

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

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

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

III. **Prescriptori**

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

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

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

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic,

precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM** ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB****

**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, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisive sintetice țintite**

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);

- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

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

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

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

| | |
|---|---|
| PCR sau VSH crescute | 1 |
| **D. Durata simptomelor**[7] | |
| < 6 săptămâni | 0 |
| > 6 săptămâni | 1 |

*Note*:
1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.
2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.
3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.
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 in 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 – radiocubitocarpiene, 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 (≤ 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 ≤ 2,6 = remisiune:
- DAS28 > 2,6 și ≤ 3,2 = naivitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28 > 3,2 și < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28 ≥ 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).

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).

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

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

1. *Tuberculoza*

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al

medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

2. *Hepatitele virale*

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile 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 in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

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

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

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib)

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, baricitinib.

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 cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

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

**Continuarea tratamentului**

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

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

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

- abatacept;

- rituximab (original și biosimilar);

- tocilizumab;

- o terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib).

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 TNFα**: 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 concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

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

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

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

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

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 ≥ 3,2); sau

- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu ≥ 1,2, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. **Terapia cu remisive sintetice țintite** (tsDMARDs) - baricitinib: se utilizează în doză de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este recomandată la pacienții cu vârste > 75 ani, la cei cu infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearence 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 fi probenecidul.

**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) ≤ 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 - se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

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

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

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

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, 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-TNFα (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

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

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

III. **Prescriptori**

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)

- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),

- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante,

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;

- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;

- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

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

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și

limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

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

**DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZISUL VULGAR CRONIC ÎN PLĂCI ŞI PLACARDE SEVER PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI**

Psoriazis vulgar – generalităţi

Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91-8,5%.

Psoriazis vulgar – clasificare

Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI – Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

-PSO cu afectare uşoară: 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 funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari.

Psoriazis – cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

| | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
|---|---|---|---|---|
| Eritem | | | | |
| Indurație | | | | |
| Descuamare | | | | |
| *subtotal parţial* | | | | |
| *factorul A* | | | | |
| *factor corecţie* | 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 pacienţilor cu psoriazis vulgar

-diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

-calitatea vieţii 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 iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La initierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinta de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este in evidenta. In cazul afectiunilor cronice care reprezinta contraindicatii relative este obligatoriu consultul de sepcialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. In functie de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor 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 torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.

*Terapia topică* cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi 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 asiguraţilor potrivit legislatiei in vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

*Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete* este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate pe durata spitalizării.

*Terapia clasica sistemică* se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate. Apremiplast (medicament încă nerambursat în România) poate fi utilizat în terapia sistemică a psoriazisului vulgar.

*Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici* (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.

**Protocol terapeutic cu agenţi biologici la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde – populaţie ţintă**

Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.

***Terapiile biologice disponibile în România***

**Adalimumab** -original si biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi

Adalimumab-original si biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab-original si biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament fata de momentul initial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal ***(nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată)***.

Dacă se obţine tinta terapeutica la doza cu o frecvenţă crescută, dupa cele maxim 13 saptamani de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni(ritm de administrare uzual). Daca nu se obtine tinta terapeutica la doza cu frecventa crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare, se ia in considerare schimbarea agentului biologic.

In cazul pierderii eficacitatii terapeutice la doza uzuala de administrare (non responderi secundari), la pacientii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecventa crescuta, se poate lua in calcul o singura data aceeasi atitudine terapeutica descrisa mai sus.

Copii şi adolescenţi

Adalimumab-original si biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi 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 injecţie subcutanată săptămânal,

pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.
Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.
Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab-original si biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi 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 |

**Etanercept**-original si biosimilar – este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.
Adulţi
Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile 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 pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să

fie respectate aceleaşi 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 şi adolescenţi

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi 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 pacienţilor care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept-original si 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 si biosimilar – este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab-original si biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie 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 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi 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 si biosimilar.

**Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi 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 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.
Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 de 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 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADNului.
Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).
Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.
La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
*Pacienţi cu greutate > 100 kg*
Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

***<u>Criterii de includere in tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)</u>***

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulti pentru tratamentul cu agenţi 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 funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari- cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

**şi**

-DLQI > 10

**şi**

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**şi**

-eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului **şi**

îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat in ultimele 12 luni) la doze terapeutice si cu o durata de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament(de exemplu):

-metotrexat 15 mg - 30 mg / săptămână

-acitretin 25-50mg zilnic

-ciclosporină 2-5mg/kgc zilnic

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie

**sau**

-a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

-pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea 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.

***<u>Criterii de includere in tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii (cu vârstă între 4 şi 18 ani)</u>***

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4-18 ani) pentru tratamentul cu agenţi 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 funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari – cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

**şi**

-pacientul are vârstă între 4-18 ani

**şi**

-scor cDLQI > 10

**şi**

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**şi**

-eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului **şi** îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat in ultimele 12 luni) la doze terapeutice terapeutice si cu o durata 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

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

**sau**

-a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice

sistemice

**sau**

-pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea 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***

Alegerea agentului biologic se va face în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

***Consimţământul pacientului***

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

***Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici***

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicaţii absolute):

1. pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă,

infecţii oportuniste;

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția ixekizumab, secukinumab, ustekinumab și etanercept - la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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 contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicatii relative:

1. PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina

2. infecţie HIV sau SIDA

3. sarcina şi 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. afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

7. se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

8. orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

***EVALUAREA TRATAMENTULUI***

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cat mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.

Eficacitatea clinica se defineste prin obtinerea unui raspuns la tratament fata de momentul initial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutica se defineşte prin:

-scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate)

şi

-scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii tintei terapeutice nu s-a obţinut tinta terapeutica. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. In situatiile in care se impune intreruperea temporara a terapiei biologice (desi pacientul se incadra in tinta terapeutica), tratamentul poate fi reluat cu acelasi medicament (cu exceptia Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), dupa avizul medicului care a solicitat intreruperea temporara a terapiei biologice.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranţei terapeutice si a eficacitatii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice
3. prima evaluare a pentru atingerea tintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.

4. monitorizarea mentinerii tintei terapeutice **şi** a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei terapeutice (vezi 3.).

***1. Evaluarea pre-tratament***

Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI(sau scoruri de zona) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | |
| Infecţie TBC | -testul cutanat tuberculinic *sau*<br>-IGRA |
| Teste serologice | -HLG, VSH |
| | -creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), 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 |

***2. Evaluarea siguranţei terapeutice si a eficacitatii clinice***

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică si eficacitatea clinica la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigaţii:

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zona) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | |
| Teste serologice | -HLG, VSH |
| | -creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | analiza urinii |

| | |
|---|---|
| Alte date de laborator semnificative | -după caz |

***<u>3. Prima evaluare pentru atingerea tintei terapeutice- la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice</u>***

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumatate şi DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice | HLG, VSH<br>creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | după caz |

***<u>4. Monitorizarea mentinerii tintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei terapeutice</u>***

| | | Monitorizare |
|---|---|---|
| Severitatea bolii | -PASI (menţinerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumatate, fata de valoarea initiala<br>-DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială). | la fiecare 6 luni |

| | | |
|---|---|---|
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecţie TBC | -testul cutanat tuberculinic *sau*<br>-IGRA | **La 12 luni pentru pacientii care nu au avut chimioprofilaxie in acest interval. Pentru ceilalti pacienti doar evaluarea anuala a medicului pneumo-ftiziolog** |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
| | creatinina, uree, electroliţi ($Na^+$, $K^+$), 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 |

**<u>Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC</u>**

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi 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 funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT ≥ 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG ≥ 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm3, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL(infectia tuberculoasa latenta); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologicipe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică şi educaţia 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 preferinţă acelaşi cu cel iniţial)la 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL,apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog . - Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anula cu avizul medicului pneumolog.

**Schimbarea agentului biologic**

În cazul pacienţilor care nu ating sau nu mentin tinta terapeutica la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacţie 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.Este permisa schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeasi clasa terapeutica doar o singura data succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs (de exemplu: inițiere, respectarea perioadei de eliminare din organism a preparatului anterior).

**PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.**

## Anexa 1. SCORUL DLQI pentru adulţi şi 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 afecţiune cutanată.

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

### Scorul DLQI pentru adulţi

Unitarea sanitara: Data:

Nume: Diagnostic:

Adresa: Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
   Foarte mult /Mult /Puţin / Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost **de jenat sau consţient** de boală datorită pielii dvs.?
   Foarte mult / Mult / Puţin/ Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii?**
   Foarte mult/ Mult /Puţin / Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?
   Foarte mult /Mult /Puţin /Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?
   Foarte mult /Mult /Puţin / Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport?**
   Foarte mult /Mult /Puţin /Deloc Nerelevant

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

Daca **"nu** în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/ Puţin /Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?
Foarte mult / Mult/ Puţin/ Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale?**
Foarte mult /Mult /Puţin /Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.,** de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult /Mult /Puţin /Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©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 „puţin"
- 2 pentru „mult"
- 3 pentru „foarte mult" şi pentru răspunsul „Da" la întrebarea 7.

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

Interpreterea scorului:

0-1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6-10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11-20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21-30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)**

Unitatea sanitară:
Data: Scor:
Nume: Vârsta:
Adresa: Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina?**

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puţin /Deloc

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

Foarte mult/ Destul de mult /Doar puţin /Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puţin /Deloc

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

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puţin / Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate?**

Foarte mult / Destul de mult/ Doar puţin / 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 puţin / Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influentat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii / Foarte mult / Destul de mult/ Doar puţin / Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei** ?

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puţin / Deloc

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

Foarte mult/ Destul de mult/ Doar puţin / Deloc

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

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puţin / Deloc

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

Foarte mult /Destul de mult/ Doar puţin / Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©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 „puţin"
- 2 pentru „mult"
- 3 pentru „foarte mult" şi pentru răspunsul „Da" la întrebarea 7.

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

Interpreterea scorului:

0-1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2-5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6-10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11-20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21-30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

## Anexa 2. Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

**DATE GENERALE**

**Pacient:**

Nume.....

Prenume.....

Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _

CNP: ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟ ∟

Adresă corespondenţă/telefon:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA ☐NU ☐
Anexaţi un exemplar DA ☐NU ☐
Nume medic de familie + adresă corespondenţă :
.....
.....
.....
.....
.....

**Medic curant dermatolog:**
Nume.....Prenume.....
.....
Unitatea
sanitară.....
.....
Adresa de
corespondenţă.....
.....
Telefon: .....Fax.....E-
mail.....
Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar daca răspunsul este **DA,** furnizaţi detalii).

| | **DA / NU** | **Data diagnostic (lună/an)** | **Tratament actual** |
|---|---|---|---|
| Infecţii acute | | | |
| Infecţii recidivante/persistente | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronşic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dieta ☐ oral | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecţiuni sanguine – descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice locale ☐- generale ☐ | | | |
| Reacţii postperfuzionale | | | |
| Afecţiuni cutanate | | | |
| Neoplasme – descrieţi localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenţii chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de psoriazis : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului : anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura şi 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 şi de oprire pentru fiecare doză)

| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*,ineficienţă,etc.)** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

* termenul de „reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.
În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză – DA/NU** |
|---|---|---|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:**

| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Observaţii (motivul introducerii)** |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

## VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

Greutate (kg) : _ _ _ Talie (cm) : _ _ _

| | La iniţierea terapiei | Precedent | Actual |
|---|---|---|---|
| **Scor PASI** | | | |
| **Scor DLQI** (se vor anexa formularele semnate de pacient) | | | |
| **Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)** | | | |

## VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi 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 PROPUS:**

**INIŢIERE ☐**

**Agent biologic (denumire comercială) …… (DCI) ……**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacitatii clinice la 3 luni | | | | |

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE- LA INTERVAL DE 6 LUNI) ☐**

**Agent biologic (denumire comercială) …… (DCI) ……**

DOZĂ de continuare **……**

Interval de administrare **……**

Mod de administrare **……**

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐**

**Agent biologic ineficient /care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) …… (DCI) ……**
**Agent biologic nou introdus (denumire comercială) …… (DCI) ……**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacitatii clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....
.....
.....
.....

**IX. REACŢII ADVERSE** (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....
.....
.....

**X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:**

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....
.....
.....
.....
.....
.....

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate**.** Datele se introduc in Registrul Naţional de psoriazis.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii tintei terapeutice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitiva aterapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

**DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala

prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

□ (*pentru paciente*) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ……..

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)

NUME .....PRENUME.....

Semnătura pacient: Semnatura si parafa medic :

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

**Anexa 3. Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4-18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic**

**PACIENT**

Nume ..... Prenume .....

Data naşteri | | | | | | | | CNP | | | | | | | | | | | | |

Adresa
.....
.....
.....

Telefon .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume.....Prenume.....

Unitatea sanitară.....

Adresa de corespondenţă.....

Telefon: .....Fax.....E-mail.....

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar daca răspunsul este **DA,** furnizaţi detalii)

| | **DA / NU** | **Data diagnostic (lună/an)** | **Tratament actual** |
|---|---|---|---|
| Infecţii acute | | | |
| Infecţii recidivante/persistente | | | |
| TBC – dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronşic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dieta ☐ oral | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecţiuni sanguine – descrieţi | | | |
| Reacţii (boli) alergice locale ☐- generale ☐ | | | |
| Reacţii postperfuzionale | | | |
| Afecţiuni cutanate | | | |
| Neoplasme – descrieţi localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenţii chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de psoriazis : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului : anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic,** în original sau copie autentificată prin semnătura şi 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 incepere şi de oprire pentru fiecare doză)

| **Medicament** | **Doza** | **Data începerii** | **Data întreruperii** | **Observaţii (motivul întreruperii,reacţii adverse,ineficienţă sau a fost bine tolerat)** |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

În caz de intoleranţă MAJORĂ / CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE**

| | **Doza actuală** | **Din data de** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA/NU** |
|---|---|---|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS**

| Medicament | Doza | Data începerii | Observaţii (motivul introducerii) |
|---|---|---|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

## VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

Greutate (kg) : _ _ _ Talie (cm) : _ _ _

| | La iniţierea terapiei | Precedent | Actual |
|---|---|---|---|
| **Scor PASI** | | | |
| **Scor cDLQI** (se vor anexa formularele semnate de părinţi sau aparţinătorilor legali) | | | |
| **Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)** | | | |

## VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi 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 PROPUS:**

**INIŢIERE ☐**

**Agent biologic (denumire comercială) …… (DCI) ……..**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacitatii clinice la 3 luni | | | | |

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI) ☐**

**Agent biologic (denumire comercială) …… (DCI) ……..**

DOZĂ de continuare **……**

Interval de administrare **……**

Mod de administrare **……**

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐**

**Agent biologic ineficient /care a produs o reacție adversă (denumire comercială) ……. (DCI) …….**

**Agent biologic nou introdus (denumire comercială) …… (DCI) …….**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Vizită iniţială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a efciacitatii clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....
.....

**IX. REACŢII ADVERSE** (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....
.....
.....
.....

**X. Complianţa la tratament:**

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**
.....
.....
.....

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate**.** Datele se introduc in Registrul Naţional de psoriazis.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea tintei terapeutice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitiva a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

**Copilul**……..,

**CNP** copil: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

**Subsemnaţii**……...,

**CNP** : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

**CNP** : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str……., nr. …, bl. …, sc. …, et. ….., ap. ……, sector….., localitatea……., judeţul……., telefon……,

în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu .....…….....

sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

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

□ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

…….

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

…….

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)

(facultativ).....

Semnatura si parafa medicului”

**“DCI: ATALUREN**

## I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienţilor ambulatorii cu vârsta de 2 ani şi peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutaţie de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizica.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren**.**

**Pacienților, parintilor sau tutorilor legali (in funcţie de varsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului !**

## II. CRITERII DE INCLUDERE*

- VÂRSTA: pacienți cu vârsta ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezenţa unei mutaţii nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienții /părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

## III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani ;
- GREUTATEA: sub 12 kg ;
- DIAGNOSTIC: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutaţie nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren) ;
- Pacienti cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi ;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienți cu distrofie Musculara Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pasi fără sprijin) ;
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de

includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

## IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);
- Dacă un pacient pierde ambulația (de ex. nu mai poate sta în picioare cu susținere și devine complet dependent de scaunul rulant) pentru toate activitățile din casă sau din afara casei (cauza pierderii ambulației nefiind accident sau boală intercurentă), pentru o durată de timp mai mare de 6 luni, medicul trebuie să discute cu familia oprirea tratamentului cu ataluren. Tratamentul trebuie oprit nu mai târziu **de 6 luni** după ce a devenit non-ambulator. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni ;
- Renunțare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

## V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineaţa, a doua la prânz şi a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineaţă şi cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz şi cea de seară şi de 12 ore între doza de seară şi prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineaţa, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz şi de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obţinerea unei **doze totale zilnice de 40mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informaţiile privind concentraţia (concentraţiile) de substanţă din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obţinerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

| Interval de greutate corporală (kg) | | Număr de plicuri | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Dimineața | | | Prânz | | | Seara | | |
| | | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg |
| 12 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 17 | 20 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 24 | 26 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 27 | 31 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 32 | 35 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 36 | 39 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 40 | 44 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 45 | 46 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 47 | 55 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 56 | 62 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 63 | 69 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 70 | 78 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 79 | 86 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| 87 | 93 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 94 | 105 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 106 | 111 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 112 | 118 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 119 | 125 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |

**Mod de administrare:**

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obţine o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conţinut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puţin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferinţa pacientului. Pacienţii trebuie să ia doza în întregime.

## VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

**La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele :**

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1).

**Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren :**

- **Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant / medicul din ambulatoriul de specialitate** ;
- **Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie.**

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
  - creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C ;
  - tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi ;
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

## VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor in parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinica inițială (anexa 1).**
2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescriptie medicala electronica eliberată LUNAR de catre medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacientii cu vârsta mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire (“standard of care”); medicul curant / din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de Expertiză transmite medicului curant / din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENȚIUNE - medicul curant / din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru / neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0-6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului – va anunța imediat Centrul de Expertiză.

**Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgență București – Clinica Neurologie (pentru pacientii ajunși la vârsta adultă).

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI VA CONȚINE URMĂTOARELE DOCUMENTE:**

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru / neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați in evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol);
- bilet de extemare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică / Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;
- evaluarea capacității de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD – anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

**Anexa 1**

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie

.....

**Fișa clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker**

| | |
|---|---|
| **Nume** | |
| **Prenume** | |
| **Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)** | |

| | |
|---|---|
| **Diagnostic** | **Distrofie musculară Duchenne (DMD)**<br>**Distrofie musculară Becker (DMB)**<br>**Distrofie musculară formă intermediară (DMI)**<br>**Necunoscut / altele (detaliere)*** |
| **Adresa** | |
| **Telefon, email** | |
| **Nume, prenume mama** | |
| **Nume, prenume tata** | |
| **Frați (nume, prenume, vârstă)** | |
| **Surori (nume, prenume, vârstă)** | |
| **Arbore genealogic** | |
| **Antecedente heredocolaterale de boală musculară** | **Pozitive (detaliere)**<br>**Negative** |
| **Antecedente personale fiziologice** | |
| **DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj,** | **Mers independent achiziționat la vârsta de (luni):.....**<br>**Dezvoltare cognitivă în prezent: □ N; □ Anormală**<br>**Limbaj receptiv în prezent: □ N; □ Anormal** |

| | |
|---|---|
| **comportament)** | □ **Limbaj expresiv în prezent: □ N; □ Anormal**<br>□ **Comportament în prezent: □ N; □ Anormal** |
| **Vârsta la diagnostic** | |
| **Institutia unde a fost diagnosticat** | |

*copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

**ISTORIC ȘI INFORMAȚII CLINICE NECESARE**

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

| **Caracteristici clinice** | **DA** | **NU** |
|---|---|---|
| Deficit muscular | | |
| Hipertrofie musculară | | |
| Mers pe vârfuri | | |
| Mialgii/crampe | | |
| Mioglobinurie | | |
| Disfuncții cognitive | | |
| Întârziere în DPM | | |
| CK crescute, asimptomatic | | |
| Complicații la anestezie | | |
| Diagnostic prenatal | | |

- status-ul tratamentului cortizonic:
  - □ da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
  - □ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
  - □ niciodată
  - □ necunoscut
- afectare cardiacă
  - □ da, fără alte detalii (de la vârsta de ……)
  - □ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de……)
  - □ cardiomiopatie (de la vârsta de …….)
  - □ nu
  - □ necunoscut

- ventilație non-invazivă
  - □ da, tot timpul
  - □ da, parte din timp
  - □ nu
- ventilație invazivă
  - □ da, tot timpul
  - □ da, parte din timp
  - □ nu
- primește medicație cardiacă
  - □ da (detaliere la sfârșitul documentului)
  - □ nu
  - □ necunoscut
- chirugia scoliozei
  - □ da (la vârsta de……..)
  - □ nu
  - □ necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, șamd)
  - □ da (detaliere)
  - □ nu
  - □ necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
  - □ poate merge independent în present
  - □ nu poate merge fără suport / ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
  - □ nu
  - □ o parte din timp (de la vârsta de……..)
  - □ tot timpul (de la vârsta de ……..)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
  - □ da, în prezent (numele medicamentului……..)
  - □ nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului……..)
  - □ niciodată
  - □ necunoscut

**DATE CLINICE ȘI EXAMEN CLINIC GENERAL**

| Caracteristici clinice | Valoare |
|---|---|
| Greutate (kg) | |
| Înălțime (cm) | |
| Perimetru cranian (cm) | |
| TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie | |

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ**

| Umeri şi membre superioare | DA | NU |
|---|---|---|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului | | |
| 2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori | | |
| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |
| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |
| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa | | |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale | | |
| **Şolduri şi membre inferioare** | | |
| 1. Merge şi urcă scările fără ajutor | | |
| 2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor | | |
| 3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor<br>Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |
| 4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările | | |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările | | |

| | | |
|---|---|---|
| 6. Merge doar cu ajutor | | |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |
| 8. Este imobilizat la pat | | |

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ**

| **Manevră (unitate de măsură)** | **Rezultat** |
|---|---|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |
| Aleargă 10 metri (secunde) | |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) | |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |
| Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor… /…..) | |

**această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

**EXAMEN PSIHOLOGIC**

| | |
|---|---|
| QI***(copii > 5 ani, QD (2-4 ani) (scor) | |
| Tulburare globală a dezvoltării (2-4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |
| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |
| Tulburare de învățare | |
| Tulburări de comportament (DA/NU) | |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |
| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

***se va menționa tipul testului efectuat;

**TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)**

**ANALIZE UZUALE**

| **Analiza** | **Valoare** | **Analiza** | **Valoare** |
|---|---|---|---|
| CK | | Cistatina C | |
| GOT | | Colesterol total | |
| GPT | | LDL colesterol | |
| Uree serică | | HDL colesterol | |
| Creatinină serică | | Trigliceride | |

**TESTE GENETICE**

- ca prim test diagnostic: □ DA; □ NU
- ca al doilea test diagnostic: □ DA; □ NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei:

**BIOPSIE MUSCULARĂ**

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): □ DA; □ NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): □ DA; □ NU
- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt mușchi)
- data biopsiei /vârsta la care s-a efectuat)
- nu s-a efectuat

**REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ** (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

**EVALUARE CARDIACĂ**

- EKG:
  - □ normal
  - □ anormal (detaliere):…….
  - □ Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
  - □ normală
  - □ anormală
  - □ fractia de ejectie a VS (valoare):
  - □ Data efectuării:

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE**

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):
  - □ capacitate vitală
  - □ volum expirator fortat: …….%
  - □ Data efectuării:

**EVALUARE RUDE**

- **FRATE / FRAȚI (dacă este cazul):**
  - Clinica
  - CK
  - Genetica
- **SORĂ / SURORI (dacă este cazul)**
  - Clinica
  - CK
  - Genetica
- **MAMA**
  - Clinica
  - CK
  - Genetica

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament: .....
- Reacții adeverse: .....

**ALTE TRATAMENTE**

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament: .....
  - ...

**A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Național:**

DA NU

**A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:**

DA NU

**SE RECOMANDĂ:**

**ATALUREN – doza:**

**Medic centru de expertiză:**

**Semnatură, parafă:**

**Data completării Fișei de inițiere:**

**Anexa 2**

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie .....

Departamentul / Secția / Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică / Neurologie .....

**Fișa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren**

**Tip evaluare**

**Medic curant [ ] 3 luni, [ ] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2....)....**

**Centrul de expertiză [ ] 6 luni [ ]12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2..)...**

| | |
|---|---|
| **Nume** | |
| **Prenume** | |
| **Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)** | |
| **Diagnostic clinic** | ☐ **Distrofie musculară Duchenne (DMD)**<br>☐ **Distrofie musculară Becker (DMB)**<br>☐ **Distrofie musculară formă intermediară (DMI)**<br>☐ **Necunoscut / altele (detaliere)*** |
| **Adresa** | |
| **Telefon, email** | |
| **Nume, prenume mama** | |
| **Nume, prenume** | |

| | |
|---|---|
| **tata** | |
| **Vârsta la diagnostic** | |
| **Data inițierii tratamentului cu Ataluren** | |

*copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

**EXAMEN CLINIC GENERAL** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| **Caracteristici clinice** | **Valoare** |
|---|---|
| Greutate (kg) | |
| Înălțime (cm) | |
| Perimetru cranian (cm) | |
| TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie | |

**INFORMAȚII CLINICE NECESARE** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:
  - ☐ da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
  - ☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
  - ☐ niciodată
  - ☐ necunoscut
- afectare cardiacă
  - ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de ……)
  - ☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de……)
  - ☐ cardiomiopatie (de la vârsta de …….)

- nu
- necunoscut

- ventilație non-invazivă
  - da, tot timpul
  - da, parte din timp
  - nu
- ventilație invazivă
  - da, tot timpul
  - da, parte din timp
  - nu
- primește medicație cardiacă
  - da (detaliere la sfârșitul documentului)
  - nu
  - necunoscut
- chirugia scoliozei
  - da (la vârsta de……..)
  - nu
  - necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, șamd)
  - da (detaliere)
  - nu
  - necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
  - poate merge independent în present
  - nu poate merge fără suport / ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
  - nu
  - o parte din timp (de la vârsta de……..)
  - tot timpul (de la vârsta de ……..)

- este inclus în prezent într-un studiu clinic
  - da, în prezent (numele medicamentului……..)
  - nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului……..)

- niciodată
- necunoscut

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| **Umeri şi membre superioare** | **DA** | **NU** |
|---|---|---|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului | | |
| 2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori | | |
| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |
| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |
| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa | | |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale | | |
| **Şolduri şi membre inferioare** | | |
| 1. Merge şi urcă scările fără ajutor | | |
| 2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor | | |
| 3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor<br>Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |
| 4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările | | |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările | | |
| 6. Merge doar cu ajutor | | |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |
| 8. Este imobilizat la pat | | |

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ** (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| **Manevră (unitate de măsură)** | **Rezultat** |
|---|---|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |
| Aleargă 10 metri (secunde) | |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) | |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |
| Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor… /…..) | |

**această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

**EXAMEN PSIHOLOGIC**

| | |
|---|---|
| QI*** (copii > 5 ani, QD (2-4 ani) (scor) | |
| Tulburare globală a dezvoltării (2-4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |
| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |
| Tulburare de învățare | |
| Tulburări de comportament (DA/NU) | |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |
| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

***se va menționa tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

**TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar)** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

**ANALIZE UZUALE** (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| **Analiza** | **Valoare** | **Analiza** | **Valoare** |
|---|---|---|---|
| CK | | Cistatina C | |
| GOT | | Colesterol total**** | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| GPT | | LDL cholesterol**** | |
| Uree serică | | HDL cholesterol**** | |
| Creatinină serică | | Trigliceride**** | |

****se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu ataluren

**EVALUARE CARDIACĂ** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:
  - normal
  - anormal (detaliere):…….
  - Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
  - normală
  - anormală
  - fractia de ejectie a VS (valoare):
  - Data efectuării:

**Notă:**

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o data pe an
- evaluare cardiacă la apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):
  - capacitate vitală
  - volum expirator fortat: …….%

- Data efectuării:

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament: .....
- Reacții adeverse: .....
-

**ALTE TRATAMENTE**

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament: .....
  - ...

**SE RECOMANDĂ:**

[ ] **Continuarea tratamentului cu ATALUREN – doza:**

[ ] **Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

**Medic centru de expertiză / secție / ambulatoriul de specialitate:**
**Semnătură, parafă:**

**Data completării Fișei de monitorizare:**

**Anexa 3**

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD)**
**privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a) ……....., cu CI/BI .....…..... pacient /părinte/tutore legal al copilului .....
cu **CNP** .....diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei**

**(nmDMD)** am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conţine substanţa activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentraţii, fiecare conţinând 125 mg, 250 mg şi 1000 mg de substanţă activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale şi propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcţia musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienţilor cu vârste de 2 ani şi peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariţia unei anomalii a unei proteine din muşchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcţionarea adecvată a muşchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcţionale şi ajută la funcţionarea corespunzătoare a muşchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacţii adverse după ce ia Translarna:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greaţă, vărsături. Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, ameţeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipaţie, diaree, flatulenţă, regurgitaţie, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupţii cutanate, dureri de braţe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvenţă anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): creşteri ale concentraţiilor de lipide din sânge, creşteri ale rezultatelor testelor funcţiei renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienţi.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă

pacientul primeste tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecţie intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acţiune al altor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecţie. Acestea pot afecta funcţia renală a copilului.

Spuneţi medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice şi/sau al infecţiei cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecţii severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esenţială la adulţi
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2

- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna şi medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale. Medicul va analiza concentraţiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul şi trigliceridele) şi funcţia renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificari în evoluția stării de sănătate a copilui meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurărri de Sănătate și în REGULAMENTUL de organizare şi funcţionare a Comisiei de Experţi a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofiei musculare Duchenne din cadrul Programului naţional de boli rare.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni - medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

**Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).**

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

**Data:** **Pacient**

**Semnătura:**

**Parinte/ Tutore legal:**

**Semnătura:**

**Medic curant:** **Medic coordonator Centru de Expertiza:**

**Semnătura:** **Semnătura ”**

„**DCI: OLANZAPINUM**

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II.Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt (**319**, **320**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**314** – Tulburări delirante persistente

**315** – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

**317** – Tulburare schizo-afectivă

**320** – Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)

**321** – Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

**325** – Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

**326** – Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

**338** – Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)

**307**, **309** – Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319**, **320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

IV.Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 20mg/zi (forma orală), 300-600mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.

La fiecare consultație: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual; Profil lipidic: iniţiere, la 3 luni şi apoi anual.

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

Pentru formele orale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formeleparenterale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecţie.”

„DCI: RISPERIDONUM“

**I.** Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II.** Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III.** Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forme orale

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demenţa moderată până la severă (**368**, **299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor şi alte tulburări de comportament şi emoţionale apărând, de obicei, în perioada copilăriei şi adolescenţei (**354**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**314** – Tulburări delirante persistente

**315** – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

**317** – Tulburare schizo-afectivă

**318** – Alte tulburări psihotice neorganice

**321** – Tulburare depresivă majoră (adjuvant)

**325** – Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

**326** – Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

**338** – Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)

**302 –** Delirium (adjuvant, pe termen scurt)

**307, 309** – Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

**343**, **344**, **345**, **346** – Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivităţii persistente la copii peste 5 ani şi adolescenţi – maxim 6 săptămâni)

**349** – Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA – hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie – la copii peste 5 ani şi adolescenţi)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

**a.** Principale

Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

Tratamentul de întreţinere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

**IV.** Tratament:

Dozare:

Adulţi. Doza recomandată 4-8 mg/zi, maxim 16mg/zi (forma orală); 25-37,5 mg/2săptămâni, maxim 50 mg/2săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Copii si adolescenţi cu greutatea < 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.

Copii si adolescenţi cu greutatea ≥50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V.** Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI.** Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII.** Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică

Continuare:

Pentru formele orale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele parenterale – medic din specialitatea psihiatrie.”

„**DCI: QUETIAPINUM**

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II.Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată şi prelungită

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră – adjuvant (**321**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**315** – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

**317** – Tulburare schizo-afectivă

**303** – Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

**325** – Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

**338** – Tulburari de personalitate (adjuvant)

IV.Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 150-300 mg/zi, maxim 800mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

**„DCI:AMISULPRIDUM**

I.Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a

II.Forme farmaceutice:
Cu administrare orală

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi depresia cu simptome psihotice (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**314** – Tulburări delirante persistente

**315** – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

**317** – Tulburări schizo-afective

IV.Tratament:
Dozare:

*Simptome pozitive*: doza zilnică recomandată 400-800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.

*Simptome negative*: doza zilnică recomandată 50-300 mg/zi,maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:
1-3 luni

VII.Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**“DCI: ARIPIPRAZOLUM**

**I.** Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II.** Forme farmaceutice:
Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

**III.** Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
Forma orală

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal şi episodul mixt.

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**314** – Tulburări delirante persistente

**315** – Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

**317** – Tulburarea schizo-afectivă

**321** – Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

**326** – Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)

**338** – Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)

**349** – Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA – hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie – la copii peste 6 ani şi adolescenţi)

**354** – Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319**, **320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) şi tulburare afectivă bipolară (**320**).

**IV.** Tratament:
Dozare:

Adulţi. Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 30mg/zi (forma orală), 300-400mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Copii şi adolescenţi. Doza recomandată este de 10mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V.** Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI.** Evaluare:
1-3 luni (forma orală), 3-6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

**VII.** Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

Pentru formele orale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele parenterale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică.”

**DCI: CITALOPRAMUM**

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II.Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi tulburarea de panică (**325**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**320** – Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

**322** – Tulburarea depresivă persistentă

**325** – Tulburarea de anxietate socială

**325** – Tulburarea de anxietate generalizată

**326** – Tulburarea obsesiv-compulsivă

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 20-40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

1-3 luni

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**“DCI: ESCITALOPRAMUM**

I.Clasa de medicamente:
Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**320** – Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

**322** – Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice

**327** – Tulburarea post-traumatică de stress

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:
1-3 luni

VII.Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**“DCI: TRAZODONUM**

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive

II.Forme farmaceutice:

Administrare orală cu eliberare prelungită

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitaţiei la vârstnici cu demenţă (**368**, **299**) şi insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**325** – Tulburări fobic-anxioase

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 50-150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

1-3 luni

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După

prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligaţia de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică şi terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).”

**“DCI: TIANEPTINUM**

**I.** Clasa de medicamente:

Alte antidepresive

**II.** Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

**III.** Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**322** – Tulburare depresivă persistentă

**327** – Tulburare post-traumatică de stress (linia a treia)

**IV.** Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 12,5-37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V.** Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, ECG, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI.** Evaluare:

1-3 luni

**VII.** Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**“DCI: LAMOTRIGINUM**

**I.** Clasa de medicamente:
Antiepileptice/Timostabilizatoare

**II.** Forme farmaceutice:
Cu administrare orală

**III.** Indicaţii
Neurologice
**a.** Principale

Epilepsia copilului, adultului

Pacienţi peste 18 ani

Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluţie bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât şi în epilepsia rezistentă la medicaţie în combinaţii terapeutice. De asemenea. poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinaţii terapeutice.

**b.** Secundare

Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absenţe), unde este a treia alegere dupa etosuximid şi valproat.

Se recomandă prudenţă în crizele mioclonice care pot fi agravate.

Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

**a.** Principale

Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**312** – Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienţi)

**320** – Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie şi adjuvant)

**IV.** Tratament:

Dozare:

Pentru indicaţiile neurologice:

Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecţionate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicaţie.

100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat);

300-500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.
Pentru indicaţiile psihiatrice:
Doza zilnică recomandată 100-200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V.** Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI.** Evaluare:
1-3 luni

**VII.** Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

**“DCI: VENLAFAXINUM**

I.Clasa de medicamente:
Antidepresive SNRI

II.Forme farmaceutice:
Orale cu eliberare imediată şi prelungită

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) şi tulburarea de panică (**325**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**322** – Tulburare depresivă persistentă

**326** – Tulburare obsesiv-compulsivă

**327** – Tulburare post-traumatică de stress

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 75-225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

1-3 luni

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

**„DCI:DULOXETINUM**

I.Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II.Forme farmaceutice:

Orale

III.Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**322** – Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice

**325 –** Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)

**326** – Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)

**327** – Tulburarea post-traumatică de stress

**329** – Tulburarea de somatizare

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 30-60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI.Evaluare:

1-3 luni

VII.Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

**“DCI:CLOZAPINUM**

I.Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II.** Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

**III.** Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

**a.** Principale

**312** – Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)

**303** – Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**320** – Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenţie)

**IV.** Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 200-450 mg/zi, maxim 900mg/zi. Titrare treptată de la 12,5-25mg/zi. Creşterea şi scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat şi cu prudenţă.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V.** Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se iniţiază de preferinţă în spital.

La fiecare consultație: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI.** Evaluare:

Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual

Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic

Uree, electroliţi, transaminaze: iniţial şi anual.

Glicemie: inițial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

Profil lipidic: inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual

ECG: inițial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).”

**“DCI: PALIPERIDONUM**

**I. Clasa de medicamente**:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Orale cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni.

**III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

**a.** Principale

Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)

**b.** Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

**319**, **320** – Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt

Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună

Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulţi.

Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni

Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

**IV. Tratament:**

Dozare:

Doza recomandată 6-9 mg/zi, maxim 12mg/zi (forma orală); 25-75mg/lună, maxim 150mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună); 175-350mg/lună, maxim 525mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia după discontinuarea oricărui antipsihotic, iar cea cu administrare o dată la trei luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat minim 4 luni tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).

Continuare:

Pentru formele orale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Pentru formele injectabile – medic din specialitatea psihiatrie.”

**“DCI:DEFERASIROXUM**

**DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
  - beta-talasemia majoră şi intermedia
  - sindroame mielodisplazice
  - aplazie medulară
  - alte anemii
  - boli hemato-oncologice politransfuzate
  - transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

**CRITERII DE INCLUDERE:**

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:
  - la pacienţii copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥7 ml masă eritrocitară /kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
  - la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (<7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
  - la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraincarcare cronica cu fier secundara transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar in alte situatii decat sindroamele talasemice (aplazia medulara,

anemia diseritropietica, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medular)

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă

**TRATAMENT** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

**A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate**
**Doze:**

- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau concentraţia serică de feritină >1000 µg/l
  - doza iniţială de 20 mg/Kgc/zi;
  - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice iniţiale de 30 mg/kg la pacienţii care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism şi cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg şi lună (aproximativ >4 unităţi/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10 - 15 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

**Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 5 până la 10 mg/kg şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienţii care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu doze de 30 mg/kg (de exemplu concentraţia plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l şi nu indică o tendinţă de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 40 mg/kg

- la pacienţii cărora li se administrează doze mai mari de 30 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentraţia plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l şi indică o tendinţă de scădere în timp)
- la pacienţii la care concentraţia plasmatică de feritină a atins valoarea ţintă (de regulă, între 500 şi 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg pentru menţinerea nivelurilor de feritină în intervalul ţintă.

**Forma farmaceutica.**

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orala 125mg, 250mg si 500mg**
- **Deferasiroxum comprimate filmate 180mg, 360mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală . În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 1**: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge.

| | **Comprimate filmate** | **Comprimate pentru dispersie orală** | **Transfuzii** | | **Feritină plasmatică** |
|---|---|---|---|---|---|
| Doza inițială | 14 mg/kg /zi | 20 mg/kg /zi | După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME | sau | >1000 µg/l |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Doze inițiale alternative | 21 mg/kg /zi | 30 mg/kg /zi | >14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult) | | |
| | 7 mg/kg /zi | 10 mg/kg/zi | <7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult) | | |
| Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină | O treime din doza de deferoxamină | Jumătate din doza de deferoxamină | | | |
| **Monitorizare** | | | | | Lunar |
| **Interval-țintă** | | | | | **500-1000 µg/l** |
| Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni) | **Creștere** | | | | **>2500 µg/l** |
| | 3,5-7mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi | 5-10 mg/kg/zi Până la 40 mg/kg/zi | | | |
| | **Scădere** | | | | <2500 µg/l |
| | 3,5-7mg/kg/zi La pacienții tratați cu >21mg/kg/ zi | 5-10 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >30 mg/kg/zi | | | |
| | Când se atinge valoarea-țintă | | | | 500-1000 µg/l |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Doza maximă** | **28 mg/kg/zi** | **40 mg/kg /zi** | |
| **Se va avea în vedere întreruperea tratamentului** | | | **<500 µg/l** |

**B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)**

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

**Doza iniţială**

- Doza zilnică iniţială recomandată de deferasirox la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 10 mg/kg corp

**Ajustarea dozei**

- se recomandă monitorizarea lunara a feritinei plasmatice.
- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creştere treptată a dozei cu câte 5 până la 10 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l şi nu prezintă o tendinţă descendentă iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 20 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experienţă cu doze peste acest nivel la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- daca feritina plasmatică este ≤ 1000 µg/l, doza nu trebuie să depăşească 10 mg/kg
- la pacienţii la care doza a fost crescută la > 10 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 10 mg/kg sau mai puţin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 1000 µg/l
- daca CHF < 3 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la comprimate filmate la comprimate pentru dispersie orală, doza de comprimate pentru dispersie orală trebuie să fie cu 40% mai mare decât doza de comprimate filmate, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele formule sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Tabelul 2**: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Comprimate filmate</td><td>Comprimate pentru dispersie orală</td><td>Concentrație hepatică de fer (CHF)*</td><td></td><td>Feritină plasmatică</td></tr>
<tr><td>Doza inițială</td><td colspan="2">7 mg/kg/zi</td><td>10 mg/kg/zi</td><td>≥5 mg Fe/g ms</td><td>sau</td><td>>800 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="6">Monitorizare</td><td>Lunar</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)</td><td colspan="3">Creștere</td><td rowspan="2">≥7 mg Fe/g ms</td><td rowspan="2">sau</td><td rowspan="2">>2000 µg/l</td></tr>
<tr><td>3,5-7mg/kg/zi</td><td colspan="2">5-10 mg/kg/zi</td></tr>
<tr><td colspan="3">Scădere</td><td rowspan="2"><7 mg Fe/g ms</td><td rowspan="2">sau</td><td rowspan="2">≤ 2000 µg/l</td></tr>
<tr><td>3,5-7mg/kg/zi</td><td colspan="2">5-10 mg/kg/zi</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Doza maximă</td><td colspan="2">14 mg/kg/zi</td><td>20 mg/kg/zi</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">7 mg/kg/zi</td><td>10 mg/kg/zi</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="3">La adulți<br>La pacienți copii și adolescenți</td><td>neevaluat</td><td>si</td><td>≤2000 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="4">Întreruperea tratamentului</td><td><3 mg Fe/g ms</td><td>sau</td><td><300 µg/l</td></tr>
<tr><td colspan="5">Readministrarea tratamentului</td><td colspan="2">Nerecomandată</td></tr>
</table>

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

| Test | Frecvenţă |
|---|---|
| Feritinemie | lunar |
| Creatinemie | - de două ori înainte de începerea tratamentului<br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Clearence al creatininei | - înainte de începerea tratamentului;<br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Concentraţii plasmatice ale transaminazelor | lunar |
| Proteinurie | la 3 luni |
| Indicatori ai funcţiei tubulare | după cum este necesar |
| Testare auditivă şi oftalmologică | înainte de începerea tratamentului şi apoi anual |

**CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacţii adverse:**
  - creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
  - creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% fată de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.)
  - modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;
  - reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).
- **Co-morbidităţi**:
  - insuficienţa renală sau disfuncţii renale semnificative;

- insuficienţă hepatică severă;

- **hipersensibilitate** la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;
- **sarcina.**

**PRESCRIPTORI:**

- medicul hematolog, medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică.;
- in judetele in care nu exista medic hematolog, prescriptia poate fi facuta de medicul oncolog/medicul de medicina interna/ medicul pediatru la recomandarea medicului hematolog, medicului cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau cu suprraspecializare/ competente sau atestat de studii complementare in oncologie şi hematologie pediatrică.; “