

DCI Bosutinibum

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM

I. Indicație:

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

II. Criterii de includere:

- pacienți adulții cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinkinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adekvată.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică

IV. Tratament:

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

- Manifestări toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:
 - dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc și/sau trombocite sub 50.000/mmc: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste 1000/mmc și a trombocitelor peste 50.000/mmc.
 - se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,
 - dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.
- Manifestări toxice de cauză nehematologică:
 - În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adekvat din punct de vedere clinic.
 - Toxicitate hepatică;
 - dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x și poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea $2.5 \times$ durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
- de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor $\geq 3 \times$ față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie $> 2 \times$ limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub $2 \times$ limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- Diaree severă (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad ≤ 1 .
- insuficiență renală moderată (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic
- insuficiență renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQLOrg).
- monitorizare hepatică și renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor 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
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemie și hipomagneziemie trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranță la tratament
2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI VEMURAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător pozitiei nr. 166, cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată și evaluată histopatologic
- Examen ORL
- Examen ginecologic și urologic
- Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul

gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceeași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp.

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

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

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați.

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. În considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetitive la şobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la risurile potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrina, tizanidină, teofilină)
- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, inclusiv contraceptivele orale.
- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie monitorizat INR.
- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilate, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetica vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influențează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).
- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.
- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor ($ALT/AST > 5 \times LSN$) și bilirubinei (bilirubină totală $> 3 \times LSN$). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

Modificarea dozei în funcție de gradul oricărui eveniment adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

- Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3
 - Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).
- A 2-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului
 - Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
 - c. A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei
 - Întrerupeți permanent.

C. Grad 4

- Prima apariție a oricărui EA de grad 4
 - Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

- b. A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei
 - Întrerupeți permanent.

Observații:

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)
- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.
- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.
- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib
- EKG, ionograma serică și examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariție a prelungirii intervalului QT.
- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice
- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, inclusiv cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib, reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemică (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscrale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitant sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere.

Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (inclusiv magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electrolitilor (ionograma serică inclusiv magneziul) pentru toți pacienții încă dinainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (inclusiv magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, încă dinaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui încă dinaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Încă dinaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorită mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie să se ia în considerare cu atenție beneficiile și

riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologic cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului.

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate usoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

DCI: CRIZOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM

I. Indicații

1. Tratamentul de prima intentie al adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).
2. Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)
3. Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

II. Criterii de includere

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate

III. Criterii de excludere

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

IV. Posologie

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice.

- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

VI. Întreruperea tratamentului

- Insuficiență hepatică severă
- Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

DCI: AXITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Carcinomul renal

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinază sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
- FEVS normală.

III. Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
- TVP, TEP, în ultimele 6 luni
- insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, nefratazat
- sângeărări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

Atenționări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.

- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienții vârstnici (cu vârstă \geq 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranță și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse > gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului își administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

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

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului și reinicioarea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.
3. prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficiență hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

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

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT/RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FE_{vs}
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întârupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene
- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

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

DCI RUXOLITINIBUM

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

I. Indicație:

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Mielofibroza

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
 - mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
 - mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia Vera

- tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree
 - Rezistența la hidroxiuree:
 1. Tromboze sau hemoragii
sau
 2. Simptome persistente legate de boala
sau

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

- a. Necesar de flebotomii pentru a mentine nivelul hematocrit <45%

sau

- b. Numarul de leucocite $>10 \times 10^9 / l$ si numarul de trombocite $>400 \times 10^9 / l$
sau

- c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau esec in obtinerea disparitiei simptomatologiei determinate de splenomegalie

- Intoleranta la hidroxiuree

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

- a. Numar absolut de neutrofile $<1,0 \times 10^9 / l$ sau
- b. Număr de trombocite $<100 \times 10^9 / l$ sau
- c. Hemoglobină $<10 \text{ g} / \text{dl}$

sau

- 2. Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:

- Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau
- Manifestări mucocutanate sau
- Simptome gastro-intestinale sau
- Pneumonită sau
- Febră

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

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

- Criterii majore (obligatorii):
 - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloide
 - Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH
 - Anemie
 - Splenomegalie palpabilă

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

- Post PV:
 - Criterii necesare (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
 - Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
 - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra > 37.5º de origine necunoscută
- Post TE:
 - Criterii necesare (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
 - Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
 - Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul basal
 - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
 - Valori crescute ale LDH

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

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

V. Tratament:

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

Doze:

– Mielofibroza primara / secundara:

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100000/mmc și 200000/mmc, și
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200000/mmc.
- există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50000/mmc și < 100000/mmc. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Ajustările dozei:

- Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- Tratamentul trebuie opus în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mmc sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mmc. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100000/mmc, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

– Insuficiența renală:

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

- doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200000/mm³.
- dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.
- Insuficiența hepatică:
 - La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

- Policitemia vera (PV)

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

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi
- Insuficiența renala:
 - Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.
 - Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze
- Insuficiența hepatică:
 - La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

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

Mod de administrare.

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

Monitorizarea tratamentului:

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

Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VI. Prescriptori:

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

DCI REGORAFENIBUM

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

I. Indicatia terapeutica

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- vârsta \geq 18 ani
- Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticati cu ciroza
- Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezectie, transplant hepatic, ablatie locala, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Esec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranta buna la tratamentul anterior cu Sorafenib, definita prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel putin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Functie hepatica conservata (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali si de coagulare adevarati (în opinia medicului curant)
- status de performanta ECOG – 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptand Sorafenib
- oprirea definitiva a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicitatii legata de Sorafenib
- afectare cardiaca (în opinia medicului curant)
- insuficienta hepatica scor Child-Pugh B sau C

III. Doze și mod de administrare

Doze

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

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

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

Ajustări ale dozelor

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

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

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

Insuficiența hepatică

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

Insuficiență renală

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

Vârstnici

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

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

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

CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI

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

- **Esecul tratamentului** (pacientii cu progresie radiologica)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinta pacientului** de a intrerupe tratamentul

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

Efecte hepatice

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

Infectii

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

Hemoragie

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

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

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

Ischemie cardiacă și infarct

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

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contraceptia la bărbați și femei

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

Sarcina

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

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI DABRAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIIC sau IV de boală
- Funcție hepatică adekvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomaticice (necontrolate terapeutic)
- Pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii funcționale valvulare cardiaice (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipientii Dabrafenib
- Insuficiență renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucogramă cu formula, biochimie, ionogramă (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinina serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C și IV (CT de regiune toracică nativ+substanță de contrast și CT abdomen nativ+substanță de contrast)

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Opriți permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

*) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic și imagistic - CT torace și abdomen nativ și cu substanță de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru

depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

- consult oftalmologie și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constată tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmice, creatinină $>1,5 \times \text{LSN}$) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este $\geq 38,5^\circ \text{C}$ (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

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

DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.
2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiu III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

II. Criterii de includere

- I. Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- II. A. Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), sau
B. Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- III. Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
- IV. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomaticice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicația de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze de **dabrafenib**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

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

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolitilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4 - Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza inițială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
- Examen ginecologic și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

- a. Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- b. Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
- c. Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor:

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atât timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie înterrupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstitională (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

- 1. Decesul pacientului**
- 2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.**

- 3. Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- 4. Decizia** medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

DCI: PONATINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM

I. Indicații terapeutice

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adekvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adekvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulții cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:
 - leucemie mieloidă cronică (LMC)
 - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani
- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
 - creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatic ale lipazei/amilazei ($> 2,0$ ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1;
 - Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la $<$ Gradul 2;
 - Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/l$ sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
 - prima apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
 - a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
 - a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
- în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).
- afectarea funcției hepatice: (creștere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib
 - apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la \leq Gradul 1 ($< 3 \times$ limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la \leq Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib
 - creșterea AST sau ALT $\geq 3 \times$ VN concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times$ VN și a fosfatazei alcaline $< 2 \times$ VN: se oprește administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

- înaintea începerii tratamentului
- evaluarea funcției cardiace și vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcției hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.
- periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacții adverse severe (pancreatita grad 4; insuficiență hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eșecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI CABOZANTINIBUM

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

I. Indicatia terapeutica

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- vârsta \geq 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de neoplasm renal cu celule clare
- pacienți care au primit deja cel puțin o linie de tratament TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)
- progresie tumorala confirmata radiologic in timpul ultimului tratament TKI anti VEGF sau in timpul celor 6 luni dupa tratamentul cu TKI anti VEGF
- status de performanta ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologica, renala si hepatica adekvate (in opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

- pacienții cu status de performanță > 2
- tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al cailor TORC/PI3k/ART sau pacienți care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib și au prezentat progresie sau toxicitate
- pacienți cu funcție biologică alterată (in opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbtia medicamentului pe cale orală

III. Doza si mod de administrare

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

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

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

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

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului:

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucogramă cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalina)
- Examen sumar de urina / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologica (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistica (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

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

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vîrstă ≥ 65 ani).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

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

Femei aflate la vârsta fertilă/contraceptie

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

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

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

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI IBRUTINIBUM

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

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

CRITERII DE EXCLUDERE

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

III. TRATAMENT:

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

Doze

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

Medicamente asociate

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

- de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua .
- Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:
 - Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg)

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

Mod de administrare

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

Contraindicații

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

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie **întrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologică grd > 3, neutropenie grd > 3 cu infecție sau febră sau toxicitate hematologică grd. 4.**
- după rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grd 1, tratamentul se reia cu aceeași doză; dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 140 mg/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu inca 140 mg/zi;
- dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.

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

- pentru pacienții **vârstnici** nu este necesară ajustarea dozei.
- **insuficiența renală** - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- **insuficiența hepatică** - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child-Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

Interacțiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune **care inhibă puternic sau moderat CYP3A** potențează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția

fenomenelor de toxicitate.

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

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

Perioada de tratament.

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

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

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

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

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia febrei, neutropeniei si infectiilor si trebuie instituita terapia antiinfectioasa adevarata, dupa caz.

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

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

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

V. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

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

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

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

- sarcină.

PARTICULARITĂȚI:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

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

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- ibrutinib **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**
- **Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K** - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de pește și preparatele cu vitamina E**.
- Tratamentul cu ibrutinib **trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și post-operator** în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângeare.
- În caz de **leucostază** trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administreză tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- **risc de reactivare a hepatitei VHB+**; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
 - monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boala hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.

VII. PRESCRIPTORI

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

DCI CERITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

Cancerul pulmonar

I. Indicații

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânlui, aflat în stadiu evolutiv metastatic.
- Rearanjamente ale genei ALK demonstreate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență
- Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
- Este permisă utilizarea anteroioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienti
- Absența rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în același moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâtă timp cât se observă existența unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în același moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacientii care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

Reducerea dozelor se va face conform indicațiilor și recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariției efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Situații speciale - populații speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vîrstă de 65 ani și peste această vîrstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vîrstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vîrste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți cu vîrstă până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vîrstă fertilă (pre-menopauza)

Femeilor aflate la vîrstă fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib și timp de până la 3 luni de la îintreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metabolitii acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidențierea progresiei imagistice la pacienți care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.
- Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM

I. Indicații

Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local avansat, recurrent sau metastatic, în absența "crizei viscerale" simptomatice*) (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și/sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: paciente cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemicе.

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurrent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârstă peste 18 ani;
- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienti;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de letrozol este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonisti de LHRH.

Modificările dozei de palbociclib - conform tabelelor din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile;
- dacă din cauza reacțiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

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: OSIMERTINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 178, cod (L01XE35): 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 performanță ECOG 0-2
- c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și 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) prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției 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) Insuficiență hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.
- b) Boală interstitială pulmonară/pneumonită
- c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, 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) Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- f) Pacienții cu sindrom congenital de QT prelungit
- g) Sarcina/alăptarea
- h) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipiенti

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități 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 aceeași oră în fiecare zi.

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

Ajustarea dozelor

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

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vîrstă, greutate corporală, sex, rasă și 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 ALECTINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

I. Indicatia terapeutica

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplastic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- vârsta ≥ 18 ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decat cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutatie ALK pozitiva, stadiul III B sau IV.
- status de performanta ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologica, renala si hepatica adecvate (in opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

- pacientii cu status de performanta > 2
- hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți

III. Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

Ajustarea dozelor

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile în RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICA va conține:

- Examene imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii – examen Computer tomograf / RMN / alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc) în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RASPUNSULUI LA TRATAMENT SI A TOXICITATII:

- evaluare imagistica la un interval de 8-12 săptămâni (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Alectinib

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

- **Esecul tratamentului** (pacienți cu progresie radiologica, în absenta beneficiului clinic)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinta pacientului** de a intrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetici al alectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Efectul vîrstei, greutății corporale, rasei și sexului

Datele privind pacienții cu valori foarte mari ale greutății corporale (>130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vîrsta fertilă/contracepție

Femeile aflate la vîrsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vîrsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI MIDOSTAURINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180, cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

1. LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDA (LAM) CU MUTATIE FLT3

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/ antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD])

III. CONTRAINDICTIONI:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienti
- Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se dipista apariția toxicităților legate de midostaurin
- Sarcina și alăptarea

IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile . La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1- Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea—pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤1.
	Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤2, apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec și ≤500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricătre cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN <0,5 x 10 ⁹ /l)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori ≥1,0 x 10 ⁹ /l, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN <1,0 x 10 ⁹ /l) persistă >2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inaceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonara interstitială (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vîrstă fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepție de tip barieră.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precautii si monitorizare atenta la pacienții cu insuficiență hepatică severă , insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

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

2. MASTOCITOZA SISTEMICĂ

I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemica (MS)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacientilor efectiv tratați pe aceasta indicatie, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Diagnosticul mastocitozei sistemicice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

- Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate ;
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2;*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).

Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinește **1 criteriu major și 1 criteriu minor, sau 3 criterii minore.**

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" și "C".

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încarcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, aggregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 µg / l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

Semne "C":

Apreciază insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile <1,0 · 10⁹ / l, hemoglobină <10 g/dl și / sau trombocite <100 · 10⁹/l), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare cu semne de malignitate
2. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
3. splenomegalie – splină palpabilă cu hypersplenism
4. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
5. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative în tesutul hematopoietic

MSA= MS cu cel puțin 1 semn C

LCM= peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienti

- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie initiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Administrare orala, doza este de 100 mg la 12 ore, odata cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice in conformitate cu recomandarile medicului curant.

Tratamentul se continua atata timp cat exista beneficiu clinic, sau pana la aparitia toxicitatii inacceptabile.

Doze omise

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia doza următoare la ora programată.

Dacă apar vărsăturile, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară de midostaurin, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vîrsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată și nu sunt disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea midostaurin la copii și adolescenți cu vîrsta sub 18 ani nu au fost stabilite, și nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM

Criterii	Administarea dozelor de Midostaurin
NAN $<1,0 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub $0,5 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv

	administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Număr de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub $25 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de $25-75 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Valoarea hemoglobinei sub 8g/dl atribuită Midostaurin la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Midostaurin la pacienții cu valoare inițială a hemoglobinei de 8-10g/dl	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Greață și/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime	Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100mg de două ori pe zi.
Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤2, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤2 în maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile	
Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.	

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- *Neutropenie și infecții*

Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului. La pacienții care dezvoltă neutropenie severă inexplicabilă, tratamentul cu midostaurin trebuie întrerupt sau oprit definitiv la pacienții care dezvoltă neutropenie severă recidivantă sau prelungită, care este suspectată a fi asociată cu administrarea

Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.

- *Disfuncție cardiacă*

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică au fost excluși din studiile clinice. În cazul pacienților cu risc, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul initial și în timpul tratamentului). La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție. Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

- *Toxicitate pulmonară*

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥3 (NCI CTCAE).

- *Toxicitate embrioletală și alăptare*

Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepție de tip barieră. Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptăți, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.

- *Insuficiență hepatică severă*

Trebuie luate măsuri de precauție când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, pentru a se identifica apariția toxicității.

- *Insuficiență renală severă*

Trebuie luate măsuri de precauție când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se identifica apariția toxicității.

- *Interacțiuni*

Trebuie luate măsuri de precauție când se prescrie administrarea de midostaurin concomitent cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt următoarele și nu numai: antifungice (de exemplu, ketoconazol), anumite antivirale (de exemplu, ritonavir), antibiotice macrolide (de exemplu, claritromicină) și

nefazodon, dat fiind că acestea cresc concentrațiile plasmatic ale midostaurin, mai ales când se re(ia) tratamentul cu midostaurin. Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția toxicităților legate de midostaurin.

Excipienți

Medicamentul conține hidroxistearat de macrogolglicerol, care poate determina apariția disconfortului stomacal și diareei.

O doză de 100 mg de medicament conține aproximativ 14 vol. % etanol, care corespunde cu 333 mg alcool. Acesta este echivalentul a 8,4 ml de bere sau 3,5 ml de vin. Alcoolul poate fi nociv la pacienții cu probleme legate de consumul de alcool, epilepsie sau probleme hepatice sau în timpul sarcinii sau alăptării.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariția unor toxicități inaceptabile sau intoleranță.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului – pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial (RP), îmbunătățire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.
- RC toate cele 4 criterii cel puțin 12 săptămâni:
 - o lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat
 - o triptaza serică < 20 ng/ml
 - o remisiune hematologică periferică cu neutrofile $> 1 \times 10^9/l$, cu formula leucocitară normală, Hb $> 11 \text{ g/dl}$, trombocite $> 100 \times 10^9/l$
 - o hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstate prin biopsie
- RP toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):
 - o Reducerea cu $> 50\%$ a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă și/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
 - o Reducerea nivelului triptazei serice cu $> 50\%$ (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
 - o Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstate bioptic (semn C)
- ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
 - o Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența RC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI RIBOCICLIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicații

Ribociclib este indicat în tratamentul femeilor aflate în post-menopauza cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creștere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absența crizei viscerale simptomatice cu implicații majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

* În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurrent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu Ribociclib, doza recomandată de **letrozol** este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib și Letrozol trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Kisqali. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu și la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI ABEMACICLIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182, cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicatii pentru care s-a negociat si incheiat contractul cost-volum:

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurrent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativa pentru receptorul HER2-neu
- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariana sau fără supresie ovariana cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

IV. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal - Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâtă timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Modificările dozei de ABEMACICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

- tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$, iar valoarea hemoglobinei $\geq 8 \text{ g/dl}$.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reacțiilor adverse, este necesara reducerea dozei sub 100 mg/zi

VII. Prescriptori:

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

DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

I. Indicația terapeutică

Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 105 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- vârstă \geq 18 ani
- adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.
- boala metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe baza de Gemcitabina. Tratamentele anterioare pot fi:
 - Gemcitabina în monoterapie
 - Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menținere cu Gemcitabina
 - Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivat de platina, fluoropirimidine sau Erlotinib
 - Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.
- status de performanță ECOG 0 – 2
- probe biologice care permit administrarea produsului în siguranță : hemoglobina > 9 g/dl, neutrofile $> 1500/\text{mmc}$, Tromboci $> 100.000/\text{mmc}$, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor $\leq 2,5$ ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină $\geq 3,0$ g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
- Sarcină sau alăptare
- Metastaze cerebrale active
- Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente incluzând pacientul în tratament
- Insuficiență cardiacă congestivă severă, aritmie ventriculară.

III. Doză și mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin și 5-fluorouracil trebuie administrate secvențial. Doza recomandată și regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m² administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m² administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m² administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de 50 mg/ m². În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creștere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m².

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

IV. Premedicatie si ajustarea dozelor

Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT3 (sau alt antiemetici) cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 și 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicității determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, aşa cum este prezentat în RCP produsului.

În cazul pacienților care încep tratamentul cu 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal și nu cresc doza la 70 mg/m², prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m² și cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m². Pacienții care necesită o reducere și mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul.

V. Contraindicații

- Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienții enumerați
- Alaptare

VI . Monitorizare

- Monitorizare clinic și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la intervale regulate.

VII . Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienții cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenței metastazelor hepatice.

Insuficiență renală Nu au fost realizate studii vizând insuficiența renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată). Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$).

Vârstnici Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienții tratați cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârstă ≥ 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii și adolescenți cu vârstă ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

VIII . Prescriptori : medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI PEGASPARGASUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 184, cod (L01XX24): DCI PEGASPARGASUM

I. INDICAȚIE

Pegaspargasum este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- administrat în protoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice
- trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat.
- diagnostic de leucemie limfoblastică acută (LAL)
- copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).
- Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.
- Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază,
- Antecedente de reacții hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

IV. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pegaspargasum trebuie prescris și administrat de către medici și/sau personal medical cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape și ținuți sub observație atentă pentru a identifica orice reacții adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

Doze

pegaspargasum este, de obicei, administrat în protocole de chimioterapie combinată împreună cu alți agenți antineoplazici.

Copii și adolescenți și adulți ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienții cu o suprafață corporală (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ și cu vârsta ≤ 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 suprafață corporală la interval de 14 zile.

Copii și adolescenții cu o suprafață corporală $<0,6 \text{ m}^2$ trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulți > 21 ani

Cu excepția cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulți cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/ m^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/ m^2 de suprafață corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, aşadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pegaspargasum(Oncaspar)poate fi administrat prin injecție intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Pegaspargasum (Oncaspar) este administrat prin injectare intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărțită și administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de pegaspargasum (Oncaspar) se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

Soluția diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activității asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activității asparaginazei nu reușește să ajungă la nivelul țintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează pegaspargasum (Oncaspar), denumirea și lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient și lotul de medicament.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariția anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activității asparaginazei datorită potențialei activități de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Pot fi efectuată măsurarea nivelului activității asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activității asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacții de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacții anafilactice cu potențial letal și inclusiv la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din E. coli. Alte reacții de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculară, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit și erupție cutanată.

Ca măsură de precauție de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare și alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de hipersensibilitate severe. În funcție de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi și vasopresoare.

Efecte pancreatic

Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele pancreaticitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Pegaspargasum (Oncaspar) trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice și/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamație a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranței la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Efecte hepatice

La pacienții tratați cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții trombotice severe.

La pacienții tratați cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parțială (PTT) și hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizați la momentul de referință și periodic în timpul tratamentului și ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în același timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, și antiinflamatoare nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituție adecvată.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia concomitentă cu pegaspargasum și medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenție sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficiență hepatică preexistentă. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica modificările parametrilor funcției hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienți cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea pegaspargasum la aceste grupuri de pacienți.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referință și înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu pegaspargasum poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă).

Pegaspargasum poate provoca semne și simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolență, stare de confuzie, convulsii. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina și metotrexatul).

Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanțe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate crește riscul de infecții.

Scăderea numărului limfoblaștilor circulańti este adesea foarte pronunțată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creștere pronunțată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenție hemograma din sânge periferic și măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei și a glutaminei în acid aspartic și acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacții. Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, astădat, să cauzeze creșterea abruptă a concentrańilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie și pot include: greańă, vărsături, cefalee, ameŃeală și erupție cutanată. În cazuri severe, în special la adulŃii mai în vîrstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficienŃă hepatică, cu potenŃial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentrańile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

ContracepŃie

În timpul tratamentului cu pegaspargasum și cel puńin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacŃiune indirectă între contraceptivele orale și pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepŃie acceptabilă.

ConŃinutul de sodiu

Acest medicament conŃine mai puńin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conŃine sodiu.

InteracŃiuni cu alte medicamente și alte forme de interacŃiune

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate crește toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice și a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acŃiune al altor substanŃe care necesită diviziune celulară pentru a-și face efectul, ca de ex., metotrexatul.

Metotrexatul și citarabina pot interacŃiona diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acŃiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanŃe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonistic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea și clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor și funcției hepatice, precum și ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaște că interacționează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuație a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendința de sângeare și/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenție la administrarea concomitentă a unor anticoagulanți precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administrează în același timp glucocorticoizi (de ex. prednison) și pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulației (de ex., scădere a fibrinogenului și deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunțate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate crește neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între pegaspargază și contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicității pegaspargazei care poate afecta clearance-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptivele orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepție.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate crește riscul de infecții grave ce pot fi atribuite activității imunosupresoare a pegaspargazei, prezenței afecțiunii de fond și a chimioterapiei combinate. Așadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

VI. PRESCRIPTORI: medici cu specialitatea hematologie, oncohematologie pediatrică.

DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

INDICAȚII: LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ (LAP)

CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:
 - leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediu, nou diagnosticată (număr de leucocite $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR)
 - leucemie acută promielocitară (LAP) recurrentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie) caracterizată prin prezența translocației t (15;17) și / sau prezența genei leucemiei promielocitare / receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

CONTRAINDIICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacții adverse grave determinate la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

TRATAMENT

- Tratamentul se administreză sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemii acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

Doze și mod de administrare:

- a. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediu, nou diagnosticată
 - Schema tratamentului de inducție:
 - intravenos, în doză de $0,15 \text{ mg/kg} \text{ și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete.}$
 - dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.

- Schema tratamentului de consolidare:
 - intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 5 zile pe săptămână.
 - se continua timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

b. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurrentă/refractară

- Schema tratamentului de inducție:
 - intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blaști în măduva osoasă, fără prezența de celule leucemice).
 - dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.
- Schema tratamentului de consolidare:
 - trebuie să înceapă la 3-4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducție
 - intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
 - tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni
- Mod de administrare:
 - perfuzie intravenoasă cu durata de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii.
 - nu este necesară montarea unui cateter venos central.
 - pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din caza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

Amânarea, modificarea și reinițierea dozei

- tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen
- tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară.
- dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială.
- pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

MONITORIZARE DE LABORATOR:

- determinare:

- hemoleucograma
- probe hepatice
- probe renale
- glicemie
- electrolitii
- coagulare

de cel puțin două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

- **Sindromul de activare a leucocitelor** (sindromul de diferențiere LAP; sindrom de acid retinoic):
 - caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză
 - de la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar și trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitant
 - imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariției simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.
 - pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP.
 - nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

- **Modificări ale electrocardiogrammei (ECG)**

- trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare, potențial fatală, de tip torsada vârfurilor
- Înainte de inițierea tratamentului cu trioxid de arsen:
 - trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații
 - trebuie determinați electrolitii serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică;

- anomaliiile electrolitice preexistente trebuie corectate
 - dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
 - pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși monitorizării cardiace continue (ECG).
 - în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:
 - dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen
 - trebuie adoptate măsuri de corectare
 - QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate
- în timpul tratamentului cu trioxid de arsen:
 - concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l
 - concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
 - pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului
- în cazul apariției sincopiei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:
 - pacientul trebuie internat și monitorizat continuu,
 - trebuie evaluați electrolitii serici,
 - tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliiile electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit.
 - după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală și zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire.
- în timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.

▪ Hepatotoxicitatea

- s-au înregistrat reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor
- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer).
- imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza

- anterioară, în timpul primelor 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anteroioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.
- în cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

▪ Hiperleucocitoza

- poate apărea în timpul tratamentului de inducție
- cazurile cu leucocitoză susținută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ și ulterior redusă treptat.

Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree

Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10–50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg de patru ori pe zi
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg de patru ori pe zi

▪ Apariția unei a doua patologii maligne

- trioxidul de arsen prezintă potențial carcinogen la om; pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne.

▪ Encefalopatie

- la pacienți cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.
- pacienții cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen

▪ Fertilitatea, sarcina și alăptarea

- femeile aflate la vârstă fertilă și bărbății trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen
- trioxidul de arsen este embriotoxic și teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.
- arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

▪ Supradozaj

- În cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen și administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g pe o durată ce trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar.
- La pacienții care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g.
- În prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m² la intervale de 8 ore, timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.
- La pacienții cu supradoxaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

PRESRIPTORI:

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

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 186, cod (L01XX42): DCI
PANOBINOSTATUM

I. INDICAȚIE:

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractor, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, inclusiv bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze și mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.
- capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

- Panobinostat
 - doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.
 - pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.
 - la pacienții care obțin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
 - durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).
- Bortezomib
 - doza recomandată de bortezomib este de $1,3 \text{ mg/m}^2$, administrată injectabil
- Dexametazona
 - doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

- Panobinostat este administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea bortezomibului și dexametazoniei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3		
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză		
Bortezomib	1			4				8			11				Perioadă de pauză		
Dexametazonă	1	2		4	5			8	9		11	12			Perioadă de pauză		

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3		
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză		
Bortezomib	1							8							Perioadă de pauză		
Dexametazonă	1	2						8	9						Perioadă de pauză		

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.
 - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).
 - Trombocitopenie
 - Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
 - Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
 - La pacienții cu un număr al trombocitelor de $< 50 \times 10^9/l$ (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9/l$, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci

când numărul trombocitelor revine la $> 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori $> 50 \times 10^9/l$.

- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetitive de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută

- Toxicitate gastro-intestinală
- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.
- Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.
- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale

Reacție adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la < gradul 1	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la < gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână

	Gradul 4 în ciuda administrației unui medicament antidiareic	Se oprește tratamentul definitiv.		Se oprește tratamentul definitiv.	
--	--	-----------------------------------	--	-----------------------------------	--

- Neutropenie
- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G-CSF).
- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)
Neutropenie gradul 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la aceeași doză
Neutropenie gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau neutropenie febrilă ($< 1,0 \times 10^9/l$ și febră $\geq 38,5^\circ C$)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză

- Insuficiență hepatică
- Insuficiență hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- Insuficiență hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.
- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

Gradul insuficienței hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Modificarea dozei inițiale de bortezomib
Ușoară	$\leq 1,0 \times LNS$	$> LNS$	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	$> 1,0 \times LNS$ și $\leq 1,5 \times LNS$	Oricare		
Moderată	$> 1,5 \times LNS$ și $\leq 3,0 \times LNS$	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere	Se scade doza de bortezomib până la $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ în primul

		creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la $1,0 \text{ g/m}^2$ sau reducerea ulterioară a dozei până la $0,5 \text{ mg/m}^2$ în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară *) Pe baza clasificării NCI - CTEP			

- Prelungirea intervalului QTc
- În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat ($\text{QTcF} > 480 \text{ msec}$ la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la $< 480 \text{ msec}$; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu panobinostat.
- În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:
- Doza trebuie omisă dacă QTcF este $> 480 \text{ msec}$ sau peste 60 msec față de valoarea inițială.
- Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurrentă.
- Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacții adverse la medicament.

- Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:
 - recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul $< 1 \text{ CTC}$ și se reia tratamentul la o doză scăzută.
 - recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul $< 1 \text{ CTC}$.
- Vârstnici
 - La pacienții cu vîrstă de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:
 - Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.
 - Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de $1,3 \text{ mg/m}^2$ o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și
 - Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.
 - Inhibitori potenți ai CYP3A4

- La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.
- Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.
- Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.
- Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

- Hemoleucogramă
- Hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie $\geq 100 \times 10^9/l$, iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.
- Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin $\geq 100 \times 10^9/l$.
- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții > 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub $150 \times 10^9/l$.
- EKG
- Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.
- Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat.
- Electroliți
- Valorile electrolițiilor, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.
- Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.
- Teste ale funcției hepatice
- Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Teste ale funcției tiroidei
- Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat unelori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.
- Vârstnici

- Deoarece pacienții cu vârstă peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

V. ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

- Hemoragia
- Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.
- Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
- Infecție
- La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemicе:
 - infecții bacteriene: pneumonie,
 - infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
 - infecții virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.
- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.
- Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.
- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
- Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
- Femei aflate la vîrstă fertilă
- Femeile aflate la vîrstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.
- Sarcina
- Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.
- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt.
- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli; cefalee

- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice și de nutriție: inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

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

DCI: Afliberceptum

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicații

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe baza de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin și care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcină/alăptarea
- tratament anterior cu irinotecan
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Aceasta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

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
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacții de hipersensibilitate severe
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu cel puțin o lună înainte/după o intervenție chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce și doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacții de hipersensibilitate ușoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obținerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg
- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurență, se reduce doza la 2 mg/kg

Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

DCI CARFILZOMIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 188, cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Mielom multiplu (MM)

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienti
- sarcină și alaptarea

III. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporeală până la maxim $2,2 \text{ m}^2$;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de $2,2 \text{ m}^2$ vor primi doza calculată pentru $2,2 \text{ m}^2$; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutății mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomib în combinație cu lenalidomidă și cu dexametazonă

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 doză de $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la $27 \text{ mg}/\text{m}^2$ (maxim = 60 mg)
- În ciclurile 2-12 de tratament, se administreză $27 \text{ mg}/\text{m}^2$ pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 9 nu se mai administreză

Lenalidomida:

- se administreză în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1–21
- Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență 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 carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicități inaceptabile.

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

Carfilzomib în combinatie cu dexametazonă

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 tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg)

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 carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inaceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală – pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotică – după evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
- Hidratare și monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecarei doze din ciclul 1)
- Se administreză suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orala și/sau intravenoasa trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Toti pacienții se monitorizeaza pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul

începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
<ul style="list-style-type: none"> Număr absolut de neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$, se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare < $0,5 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenie febrilă Număr absolut de neutrofile < $0,5 \times 10^9/l$ și temperatura corporală măsurată la nivel bucal $> 38,5^{\circ}C$ sau două măsurători consecutive $> 38,0^{\circ}C$ pe durata a 2 ore 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul inițial și dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeași doză
<ul style="list-style-type: none"> Număr de trombocite < $10 \times 10^9/l$ sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine $\geq 10 \times 10^9/l$ și/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare < $10 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nefematologică (renală)	Măsură recomandată
<ul style="list-style-type: none"> Nivel al creatininei serice $\geq 2 \times$ nivelul inițial sau Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade $\leq 50\%$ față de nivelul inițial) sau necesitatea inițierii dializei (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe administrarea și se continuă monitorizarea funcției renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătățirea funcției renale atinge un nivel în limita a 25% față de inițial; se reinițiază tratamentul cu următoarea doză mai mică^a • La pacienții dializați tratați cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nefematologică	Măsură recomandată
<ul style="list-style-type: none"> Toate celelalte tipuri de toxicitate nefematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4) 	<ul style="list-style-type: none"> Se oprește tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul inițial • Se are în vedere reinițierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică^a

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomib + lenalidomida + dexametazona	27mg/m ²	20mg/m ²	15mg/m ²	-
Carfilzomib + dexametazona	56mg/m ²	45mg/m ²	36mg/m ²	27mg/m ² a

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se întrerupe.

IV. MONITORIZARE:

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)

- hemoleucogramă completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
 - pacienții cu semne/simptome de insuficiență cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angină sau aritmii necontrolate trebuie evaluati cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arterială și managementul lichidelor); ulterior, trebuie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație.
 - riscul de insuficiență cardiaca este mai mare la pacienții peste 75 ani
 - se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusa în funcție de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos – pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie monitorizați; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatică și renala – evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renala
- metode contraceptive pentru femeile la vîrstă fertilă

REACTII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiență cardiaca; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmoara; infecții
- toxicitatea renala: insuficiență renală acută
- toxicitate hepatică
- toxicitate hematologica: trombocitopenie și hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorala
- reacții alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

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

Tabel nr. 1

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori

CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricărora plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și :: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere \geq a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu \geq 90% sau până la < 200 mg în 24 ore Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere \geq 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere \geq 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost \geq 30% Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere \geq 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI OLAPARIBUM

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

I. Indicații:

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

II. Criterii de includere:

- a. Vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt/grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- f. boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidiva
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125)-pentru ambele indicații
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
- h. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- i. sarcină sau alăptare

IV. Durata tratamentului:

Pentru indicatia 1- până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

Pentru indicatia 2- până la progresie în absența beneficiului clinic sau apariția de toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare:

1. capsule: 400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/ zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

2. comprimate fimate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doaza se scadă la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg). Olaparib capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Olaparib comprimate (100 mg și 150 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie următe recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

VI. Monitorizare:

- a. Imagistic prin examen CT/RMN
- b. hemoleucograma - lunar

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

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

VIII. 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 IXAZOMIB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- deoarece ixazomib se administreză în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru contraindicații suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.
- sarcina și alăptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza inițială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2 - 7	Ziua 8	Zilele 9 - 14	Ziua 15	Zilele 16 - 21	Ziua 22	Zilele 23 - 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomidă	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic		
Dexametazonă	✓		✓		✓		✓	

✓ = administrarea medicamentului

Pentru informații suplimentare privind lenalidomida și dexametazona, consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau \leq gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranța și toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanță de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puțin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza inițială recomandată*)	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezența insuficienței hepatiche moderate sau severe, insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib și lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităților care determină trombocitopenie, neutropenie și erupție cutanată. Din cauza acestor toxicități, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultați RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicități.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Toxicități hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. Dacă numărul de trombocite scade din nou la $< 30.000/\text{mm}^3$, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. Luați în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informațiilor de prescriere aferente acestui medicament, și reluați

	<p>tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la $< 500/\text{mm}^3$, îintrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Erupție cutanată	
Gradul [†] 2 sau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu lenalidomidă până când erupția cutanată revine la \leq gradul 1. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupția cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când erupția cutanată revine la \leq gradul 1. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însotită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la \leq gradul 1 fără durere sau la valoarea inițială a pacientului. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însotită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau \leq gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Alte toxicități non-hematologice	
Alte toxicități non-hematologice de gradul 3 sau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*) În cazul în care situația se repetă, alternați modificarea dozei de lenalidomidă și de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare consultați RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile inițiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicități gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipație, greață și vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice și antidiareice și tratament de susținere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienții care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente și, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistență medicală de susținere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informațiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Reacții cutanate

A fost raportată erupție cutanată în asociere cu ixazomib. Erupția cutanată trebuie tratată prin măsuri de susținere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puțin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatischă și hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Femeile aflate la vîrstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib și timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienți cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsi, hipertensiune arterială, cefalee, conștiință modificată și tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanță magnetică. La pacienții la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizați îndeaproape pacienții pentru ținerea bolii sub control.

REACȚII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (toate

(gradele, gradul 3 și gradul 4)

Aparate, sisteme și organe/reactie adversă	Reacții adverse (toate gradele)	Reacții adverse de gradul 3	Reacții adverse de gradul 4
Infecții și infestări			
Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Eruptie cutanată*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

*) Reprezintă o grupare a termenilor preferați.

Notă: reacțiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferați se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

Tabelul 4

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricărora plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

DCI VENETOCLAX

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191, cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

INDICAȚIE:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatică cronică (LLC)** - **în monoterapie**
 - a. în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
 - b. în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
- Venclyxto administrat **în asociere cu rituximab** este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- Sarcina și alăptarea.
- Insuficiență hepatică severă

TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg

3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab

Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se îngheță întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficacității.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghețite.
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.
- Modificări ale valorilor electrolitilor sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:
- încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) $\geq 25 \times 10^9/l$] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.
- funcția renală diminuată (clearance al creatininei $[ClCr] < 80$ ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului)
- Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

Măsuri:

- Evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)
- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.

- Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului ca și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT ca și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.
- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuat în perioada de ajustare a dozei.
- Analize de laborator.

a. Înainte de administrarea dozei:

- efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.
- teste biochimice sanguine trebute reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.

b. După administrarea dozei:

- pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, teste biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.
- dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.
- nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.
- același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.

Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

Ajustarea dozelor:

a. Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.
- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).
- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SIT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală.

b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:
 - oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,
 - neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau
 - a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.

- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.
- La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a) Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creșterea acesteia.

c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice.
- Perioada de inițiere și de ajustare a dozei
 - Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A
 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.
 - În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.
 - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
- După terminarea perioadei de ajustare a dozei
 - Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
 - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
 - Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.
- Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.
- **Durata tratamentului:**
 - Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient în monoterapie sau 24 luni în combinație cu rituzimab.

REACTII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie
- Infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creșterea creatininei
- Tulburări gastro-intestinale: gheață, vărsături, diaree, constipație
- Tulburări generale: fatigabilitate

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

• Insuficiența renală

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată ($\text{ClCr} \geq 30 \text{ ml/min}$ și $< 90 \text{ ml/min}$).
- La pacienții cu insuficiență renală ($\text{ClCr} < 80 \text{ ml/min}$) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.

• Insuficiența hepatică.

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

• Neutropenie.

- La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.
- În cazul oricărora semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

• Imunizare.

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- **Femeile aflate la vîrsta fertilă/Contracepția la femei.**
- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vîrsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
- În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contracepție hormonală trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.
- **Sarcina și alăptarea.**
Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- **Fertilitate.**
Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

PRESRIPTORI:

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

DCI: ACIDUM IBANDRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 119, cod (L002C): DCI ACIDUM IBANDRONICUM

I. Indicații:

- ACIDUM IBANDRONICUM COMPR. FILM. 50 mg.
 - Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.
- ACIDUM IBANDRONICUM conc. pt. sol. perf. 6 mg/6 ml.
 - Prevenția afectării osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.
 - Tratamentul hipercalcemiei induse de tumoră cu sau fără metastaze osoase.

II. Doze și mod de administrare:

- 6 mg în perfuzie de 250/500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 min.
- 50 mg p.o. zilnic.

Dozele administrate trebuie să fie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se reduce doza la 2 mg/h în volum de 500 ml.

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- La pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. PRESCRIPTORI

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

DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ

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

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

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

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

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

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central disseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, **cheltuielile directe** dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt **semnificativ mai mici** decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

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

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

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă⁽¹⁾;
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice⁽²⁾:
 - sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
 - alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acestora.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul

specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.

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

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

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

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

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, sau în situații particulare

(forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Dimethyl Fumarate.

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

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

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

Întreruperea temporară a tratamentului

În condițiile unei sarcini programate, **poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - ref. mai jos)**, întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu **Teriflunomide** este necesară **aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ**, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

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

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:
 - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
 - boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:
 - Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezintând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modifier de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
- asocierea altor medicamente simptomaticice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

Prescriptori:

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

Clase de medicamente

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

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6,5.

Doze și mod de administrare: 8 milioane UI/doză, 1 dată la 2 zile, subcutanat.

- **Interferon beta 1a cu administrare intramusculară**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

Doze și mod de administrare: 30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

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

- **Interferon beta 1a cu administrare subcutanată**

Indicații la inițierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

Doze și mod de administrare:

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienții între 12 și 18 ani, se va administra doar în doză de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe săptămână.

- **Glatiramer acetat**

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

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

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

Observații:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

- **Peginterferon Beta 1-a**

Indicații la inițierea terapiei:

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

Doze și mod de administrare

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

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

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
- La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
- La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

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

Contraindicații și precauții

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

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

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

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

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

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

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

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

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
- Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)
- În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

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

- Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.
- Titrarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.
- Administrarea profilactică sau concomitantă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomelor sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.
- TSH - periodic
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

- **Teriflunomidum**

Indicații la inițierea terapiei:

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

Doză și mod de administrare: 14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

Observații:

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

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

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

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

Pentru procedura de eliminare accelerată:

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

Indicații la inițierea terapiei:

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.
- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurrent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă).

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

Observații:

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpuri anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
- Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun intreruperea imediată a tratamentului;

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

- **Alemtuzumabum**

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

Indicații la inițierea terapiei:

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

1. Pacienți, nefrațați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezonale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.
2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezintând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modifier de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

Doze și mod de administrare:

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

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

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

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

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

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

Observații

- Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înaintea administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
- La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28

zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.

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

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI

Alemtuzumab în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurrent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.
- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
- Pacienții trebuie sfătuți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

- **Ocrelizumabum**

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

Indicații terapeutice la inițierea terapiei

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

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

Doza recomandată

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

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

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

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

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

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

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

Observații

Înainte de administrarea perfuziei:

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

Pe durata administrării perfuziei:

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

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

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

După administrarea perfuziei:

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

- **Fingolimod**

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

Indicație terapeutică

DCI Fingolimod este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la pacienți adulți:

- cu activitate intensă a bolii în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii.

Doza recomandată

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

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înaintea administrării primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatică (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

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

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.
- 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

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

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

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

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

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

- Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;
- Prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
 - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
 - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
 - frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârstă de 10 ani și sub 12 ani;
 - nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
 - interval QTc ≥ 500 msec.

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

- Monitorizarea hepatică : Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.
- În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:
 - mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.
 - de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.
- În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:
 - Valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Contraindicații

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

• Dimethyl Fumarate

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

Indicație terapeutică

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

Doza recomandată

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și hepatică

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

Contraindicații

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

Anexa Nr. 1

Alemtuzumab - criterii de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. • Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. • Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului. 	X		
Hemoleucogramă completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininezii 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:	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab 		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avută în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/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 și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp	X				

	de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.		
--	---	--	--

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab

	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene: ,,		x

DCI ENZALUTAMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ($</= 2.0$ nmol per litru);
- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală
- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).
 - b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială

- necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
 - valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
 - pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
 - metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
 - tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

IV. Posologie

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

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

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

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

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

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

Insuficiență renală

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

Convulsii

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

Modificare doză datorită efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

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

Periodic:

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

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

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

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

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

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

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

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

VII. Prescriptori:

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

DCI: ABIRATERONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197, cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blockada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidentiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
- deprivare androgenică - testosterone seric de 50 ng per dl sau mai puțin (<= 2.0 nmol per litru);
- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
 - b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scara durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fractiei de ejection cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);

- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară.

IV. Posologie – forma farmaceutica – comprimate de 250 sau comprimate filmate de 500 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg pentru indicatia 1, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicatia 2). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghită întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

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

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

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

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

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

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

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați .

DCI: FULVESTRANTUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 120, cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM

I. Indicația terapeutică

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 evoluție sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioară).

II. Criterii de includere în tratament

- vârstă \geq 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansată loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenti (ER+)
- status post-menopauzal
- boala avansată loco-regional sau metastazată, fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
- dovada progresiei bolii, în oricare dintre situațiile următoare:
 - în timpul sau după hormonoterapia adjuvantă, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanță SAU
 - în timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansată loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

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

IV. Doză și mod de administrare

Denumire comercială și formă de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) - seringi preumplute ce conțin 250 mg Fulvestrantum în 5 ml soluție; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin.

Doza recomandată la femei adulte (inclusiv vîrstnice):

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 să existe beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efekte 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 să continue atâtă timp cât pacientul prezintă beneficiu clinic sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabilă).

Atenționări speciale:

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică 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 asociată 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 totală, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalină, LDH, albumina serică - periodic
- Examene imagistice - radiografie pulmonară, ecografie abdominală, ex CT/RMN, elastografie glande mamare și regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasă - periodic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Fulvestrantum:

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic și cât va tolera tratamentul.

- **Progresie clinică sau imagistică**, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:
 - Apariția leziunilor noi
 - Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente
- **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii - deteriorare simptomatică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
 - **Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente):** greață, creșterea valorii AST, ALT, ALP astenie, bufeuri, reacții la locul injectării, reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, artralgii și dureri musculoscheletale

- **Reacții adverse frecvente (între 1% și < 10% incidență):** 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
 - **Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență):** reacții anafilactice insuficiență hepatică, 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia;
- b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia.

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 tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. Cancer mamar

I. Indicații:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adekvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adekvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)

- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- scheme terapeutice conținând taxani și/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:

- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

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 tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- b) temporară**
 - cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

C. Cancer bronho-pulmonar

I. Indicații

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurrent.
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurrent.

II. Criterii de includere:

- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurrent
- tratamentul de menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurrent
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

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 tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemorrhagic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

D. Cancer renal

I. Indicații

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezabil sau recidivat chirurgical nerezabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezabil sau recidivat chirurgical nerezabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, o dată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

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 tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicații

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

- a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și paclitaxel ca tratament de **primă linie** în **neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate
- b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, la **prima recidivă** de **neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.
- c. **Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în **neoplasmul ovarian epitelial**, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurrent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

- a. Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- b. Status de performanță ECOG 0-2
- c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus
- d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

- a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline
- b. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- d. Sarcină/alăptare
- e. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- h. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- j. Alte afecțiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

- a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inaceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatină și gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii/toxicitate inaceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1 - 5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inaceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

- a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicația de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutică)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

- b) temporară
- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

F. Carcinom de col uterin persistent, recurrent sau metastazat

I. Indicații

- Carcinom de col uterin persistent, recurrent sau metastazat

II. Criterii de includere

- a. **Bevacizumab** administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **carcinom de col uterin persistent, recurrent sau metastazat**.
- b. Paciente cu vîrstă adultă (vîrstă peste 18 ani)
- c. Status de performanță ECOG 0 - 2
- d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurrent sau metastazat
- e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

- a. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- c. Sarcină/alăptare
- d. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- e. Metastaze cerebrale simptomatice, nefrataate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- g. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- h. Proteinurie $> 1+$ (dipstick) sau $> 1 \text{ g}/24 \text{ ore}$ (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- i. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

- a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină:
- b. Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.
- c. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inaceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

- a. monitorizarea clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteinuriei
- c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- perforație gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III-IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- intervenție chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

DCI SIROLIMUS

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

I. Indicații

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție pulmonară în declin.

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin
 - examen CT
- Sau
- Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezența celulelor epitelioide)
- Sau
- Valori serice ale VEGF-D (factor de creștere a endoteliului vascular D) $\geq 0.8 \text{ ng/ml}$
- Vârstă peste 18 ani
- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) $\leq 70\%$ față de valoarea normală (post-bronhodilatator)

III. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

Atenționări speciale:

- Valori anormale ale testelor hematologice și hepatice
- Funcție renală anormală
- Infecții intercurente la momentul inițierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei
- Pacienții cu hiperlipidemie deja instalată.

In situațiile enumerate este necesara o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus

IV. Tratament

1. Doza inițială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecință zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în același mod, fie cu alimente, fie fără.

Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

2. Precautii de administrare

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sirolimus la copii și la adolescenții cu vîrstă mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii și adolescenți.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedicamente, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine.

Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimus și cresc nivelurile acestuia, și includ anumite **antifungice** (de exemplu **ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol**), anumite medicamente din clasa **blocante ale canalelor de calciu** (**diltiazem, verapamil, nicardipină**), anumite **antibiotice** (de exemplu **troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină**), anumiți **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir**), **antagoniști ai receptorilor dopaminei (bromcriptină, cimetidină și danazol)**.

Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimus și reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii **CYP3A4** includ anumite **antibiotice** (**rifampicina, rifabutina**), **sunătoarea (Hypericum perforatum)**, **anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină**.

Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductorii puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.

Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor minime de sirolimus.

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au arătat că în urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreția de radioactivitate în laptele.

Fertilitatea

La unei pacienți cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.

Au fost raportate chisturi ovariene și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene și tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimus.

Este necesara precautie in cazul in care pacientul primeste oricare din următoarele medicamente:

- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.
- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, inclusiv nicardipina, verapamilul și diltiazemul
- medicamente anti-epileptice, inclusiv carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoïna – medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
- Sunătoarea (*Hypericum perforatum*).

Utilizarea vaccinurilor trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentrațiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: nouă doză = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentrațiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradoxozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Sirolimus este ajustată, pacienții trebuie să continue cu nouă doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentrații stabile.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la >10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemie, hipofosfatemie, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemie, hipertrigliceridemie, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, scaderea în greutate, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor.

VI. Întreruperea tratamentului

- Funcție pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic și/ sau clinic)
- Efecte adverse severe
- Toxicități inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv național desfășurat în Marea Britanie arată o durată medie a tratamentului de 35,8 luni.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

**DCI LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: DCI
BELIMUMABUM**¹**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11, cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC -
AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**¹**

I. INTRODUCERE

I.1. Definiția afecțiunii. Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele și țesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranței la „self” și producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari și anticorpii anti-fosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare și tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacțiunea dintre *factorii de mediu* (radiațiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu *factorii hormonali* (nivele crescute ale estrogenilor, nivale scăzute ale testosteronului și metabolitilor intermediari) și *factorii imunologici* (creșterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficiența înnăscută sau dobândită a unor fracțiuni de complement cum este C1q), pe un *teren genetic* predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) și clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea și supraviețuirea limfocitelor B autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare și tisulare caracteristice bolii.

I.2. Prognostic terapeutic. Tratamentul în LES a contribuit la o creștere importantă a ratei de supraviețuire a pacienților cu această suferință și, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absența tratamentului, majoritatea pacienților decedau din cauza activității bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecții sau neoplazii. Totuși, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienților cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare față de populația generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienți, pe când o proporție crescută de pacienți (55-70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistența activității bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurrentă și corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creșterea morbidității și mortalității, dar și în productivitate scăzută, alterarea calității vieții și costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienții cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenței puseelor de activitate a bolii și pentru

a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ și insuficiențe pluri-viscerale.

I.3. Diagnosticul LES. Medicul de specialitate stabilește diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească și criteriile de clasificare SLICC („Systemic Lupus International Collaborating Clinics”) din 2012, prezentate în Tabelul 1. De menționat faptul că aceste criterii sunt cumulative și nu necesită să fie prezente simultan. Îndeplinirea criteriilor de clasificare SLICC necesită:

- fie îndeplinirea a cel puțin 4 criterii SLICC (cu cel puțin 1 criteriu clinic și cel puțin 1 criteriu imunologic),
- fie documentarea nefritei lupice prin biopsie renală la un pacient cu anticorpi antinucleari (ANA) sau anticorpi anti-ANDc pozitivi.

Tabel 1. Criteriile de clasificare SLICC pentru LES

criterii clinice	criterii imunologice
1. <u>lupus cutanat acut</u> , inclusând rash malar (nu luați în considerare dacă este malar discoid), lupus bulos, varianta de necroliză epidermică toxică, rash maculo-papular, rash de fotosensibilitate (în absența dermatomiozitei) SAU <u>lupus cutanat subacut</u> (leziuni psoriaziforme ne-indurate și/sau leziuni policiclice anulare care se vindecă fără cicatrice, deși ocazional cu depigmentare sau teleangiectazii post-inflamatoare).	1. <u>ANA</u> pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului
2. <u>lupus cutanat cronic</u> , inclusând: rash discoid clasic (fie localizat - deasupra gâtului sau generalizat - deasupra și dedesubtul gâtului), lupus hipertropic (verucos), paniculita lupică (profundus), lupus mucosal, lupus eritematos tumidus, lupus chillblains, overlap lupus discoid cu lichen plan.	2. <u>ac. anti-ADNdc</u> pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul intervalului de referință dacă sunt testați prin ELISA.
3. <u>ulcere orale</u> (palat bucal, limbă) SAU <u>ulcere nazale</u> (în absența altor cauze cum sunt vasculita, boala Behcet, boală intestinală inflamatoare, artrita reactivă, alimente acide și infecții - de exemplu cu herpesvirusuri).	3. <u>ac. anti-Sm</u> pozitivi.
4. <u>alopecia necicatrizantă</u> : subțierea difuză sau fragilitatea părului cu fire de păr vizibil rupte, (în absența altor cauze cum sunt alopecia areata, medicamentele, deficiența de fier și alopecia androgenică).	4. <u>ac. anti-fosfolipidici</u> pozitivi – oricare dintre următorii: anticoagulant lupic pozitiv; test „rapid plasma reagin” (RPR) fals pozitiv; titru mediu sau crescut de ac. anti-cardiolipină (IgA, IgG, IgM); ac. anti-β2 glicoproteină I pozitivi (IgA, IgG, IgM).
5. <u>sinovita</u> a cel puțin 2 articulații (caracterizată clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular) SAU <u>artralgii</u> în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute.	5. <u>complement</u> scăzut: C3 scăzut sau C4 scăzut sau CH50 scăzut.
6. <u>serozita</u> : pleurezie tipică pentru mai mult de o zi SAU lichid pleural SAU frecătură pleurală SAU durere pericardică tipică (durere la clinostatism	6. <u>test Coombs direct</u> pozitiv, în absența anemiei hemolitice.

ameliorată în ortostatism) pentru mai mult de o zi SAU lichid pericardic SAU frecătură pericardică SAU pericardită pe electrocardiogramă (în absența altor cauze cum sunt infecțiile, uremia, sindromul Dressler).

7. afectare renală: raport proteine-creatinină în urină (SAU proteinurie pe 24 de ore) reprezentând 500 mg/24 ore SAU cilindri hematici.

8. afectare neurologică: crize epileptice, psihoză, mononevrita multiplex (în absența altor cauze cum sunt vasculita primară), mielita, neuropatii periferice sau craniene (în absența altor cauze cunoscute cum sunt vasculitele primare, infecțiile, diabetul zaharat), stări confuzionale acute (în absența altor cauze cunoscute incluzând toxice/metabolice, uremia, medicamentele).

9. anemia hemolitică

10. leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată, în absența altor cauze cum sunt sindromul Felty, medicamente, hipertensiunea portală) SAU **limfopenia** ($< 1000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată, în absența altor cauze cum sunt glucocorticoizii, medicamentele, infecțiile).

11. trombocitopenia ($< 100000/\text{mm}^3$ cel puțin o dată, în absența altor cauze cum sunt medicamentele, hipertensiunea portală, purpura trombotică trombocitopenică).

ANA – anticorpi antinucleari; ADNdc – acid dezoxiribonucleic dublu catenar; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; LES – lupus eritematos sistemic; SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activității bolii, criterii de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab.

II.1. Tratamentul LES. Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienți; interpretarea testelor de laborator va tine cont de valorile normale ajustate funcție de varsta.

II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiații ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecție solară de peste 30;

- evitarea creșterii fotosensibilității prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricții adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipopolipemiantă, hipoglucidică etc.);
- prevenirea atherosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ținta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ținta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunțarea la fumat;
- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunțarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonați când doza de glucocorticoizi depășește 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;
- prevenirea infecțiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu vegetații, profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* la pacienții în tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
- imunizarea: se indică vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală și anti-hepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) și vaccinare antipneumococică (pacienții cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcțional și deficitului de complement); este contraindicată la acești pacienți imunizarea cu vaccinuri vii;
- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boala minim reziduală până la concepție;
- prevenirea progresiei către insuficiență renală a pacienților cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanților de angiotensiină;
- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

- **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral în doze mici (0,25 mg/kg corp echivalent prednison), medii (0,5 mg/kg corp echivalent prednison) sau mari (1-2 mg/kg corp echivalent prednison, maxim 60 mg/zi la pacienții pediatrici) în funcție de afectarea de organ. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4-6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil, pacienții rămânând pe doze de 5-10 mg/zi prednison sau echivalent, cu riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, atheroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatoarele:**

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapie standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200-400 mg/zi (5-7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienții pediatrici cu LES doza nu va depasi 5mg/kg corp/zi, de obicei pana la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranță digestivă și.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).

- **dapsone** (utilizata doar la adulți) în doză de 100-200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

- **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permitând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-resistente.

- **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depasi dozele recomandate la adulți). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa cumul protocol NIH („National Institute of Health”), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m^2 suprafață corporală, în cazurile de LES pediatric se incepe cu 500 mg/m^2 suprafață corporală, cu posibila creștere funcție de toleranță), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului „Euro-Lupus Nephritis Trial” cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiați să se hidrateze corespunzător (1500-2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de

infeții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH („gonadotropin-releasing hormone”). O relație pozitivă între doza cumulative de ciclofosfamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiuretic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosfamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi.. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranță digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestasic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.

- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m^2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.

- **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depasi dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).

- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10-20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric $10-15 \text{ mg/m}^2/\text{săptămână}$, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **Ieflunomida** (utilizata doar la adulți) în doza uzuală de 10-20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **tratamentul simptomatic:**

- **antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)** sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită intersticială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) *Terapii medicamentoase biologice în LES*

Belimumab (DCI: Belimumabum) este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcționat împotriva formei solubile a sBLyS („soluble B lymphocyte stimulator”), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafața limfocitului B, cu alterarea funcției și supraviețuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii în varsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

II.2. Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab și se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” - Tabel 2). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu și variază între 0-105, cu următoarea semnificație:

- 0: remisiune completă;
- 1-5: activitate ușoară;
- 6-10: activitate moderată;
- 11-19: activitate intensă;
- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES („flare”), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index”) prezentat în Tabelul 3. Acest indice necesită și evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activității bolii, medicul de specialitate utilizează PGA („Physician Global Assessment”), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absența bolii; 1 reprezintă boală cu activitate medie; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

Figura 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:



Instrucțiuni: În funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurăți de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4.

Tabel 2. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

	<i>definiție</i>	<i>scor</i>
crize epileptice	debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecții, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare.	8
psihoză	afectarea capacitatei de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut săracit al gândirii, gândire marcat ilogică, comportamentizar, catatonic sau dezorganizat. Se exclud uremia și medicamentele.	8
sindrom organic cerebral	funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei și a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conștiință cu reducerea capacitatei de concentrare și incapacitatea de susținere a atenției la mediu, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburare a percepției, vorbire incoherentă, insomnia sau somnolență diurnă, creșterea sau descreșterea activității psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecții și medicamentele.	8
affectare vizuală	modificări oculare și retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea	8

	arterială, medicamentele și infecțiile.	
afectarea nervilor cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertigul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opioacee.	8
cerebrovascular	accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza și hipertensiunea arterială.	8
vasculită	ulcerație, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarct periungial, hemoragie subungială „în aşchie” SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.	8
artrită	cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție sau lichid articular).	4
miozită	durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară.	4
cilindri urinari	cilindri hematici, granulari sau eritrocitari.	4
hematurie	> 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecțiile, alte cauze.	4
proteinurie	> 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creștere recentă cu 0,5/24 de ore.	4
piurie	> 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția.	4
rash	rash lupic inflamator, nou apărut sau recurrent.	2
alopecie	cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză.	2
ulcere mucoase	ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente	2
pleurezie	durere toracică pleuritică clasică și severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală.	2
pericardită	durere pericardică clasică și severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică.	2
complement scăzut	scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului	2
creșterea legării ADN	>25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA	2
febră	> 38° C în absența infecției.	1
trombocitopenie	< 100000/mm ³	1
leucopenie	< 3000/mm ³ în absența unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 3. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală ușor sau moderat <input type="checkbox"/>	Puseu de boală sever <input type="checkbox"/>
= creșterea SLEDAI cu > 3 puncte	<input type="checkbox"/> creșterea SLEDAI cu > 12 puncte
<input type="checkbox"/> apariție nouă sau agravare:	<input type="checkbox"/> apariție nouă sau agravare:
lupus cutanat (discoid, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos);	neuro-lupus;
ulcere nazo-faringiene;	vasculită;
pleurită;	nefrită;
pericardită;	miozită;
artrită;	trombocite < 60000/mm ³ ;
febră în cadrul bolii.	anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL;
	manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison.
<input type="checkbox"/> creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	<input type="checkbox"/> tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison
<input type="checkbox"/> adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	<input type="checkbox"/> adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES
<input type="checkbox"/> creșterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5	<input type="checkbox"/> creșterea PGA cu > 2,5

II.3. Tratamentul cu belimumab

II.3.1. Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 și 18 ani pentru pacienți pediatrici
2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare SLICC;
3. LES cu activitate intensă (SELENA-SLEDAI ≥ 10, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicația de belimumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200-400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicația de belimumab);
- azatioprină 1-2,5 mg/kg corp/zi;
- micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
- ciclosporina A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
- metotrexat 15-20 mg/săptămână;
- leflunomida 10-20 mg/ zi;
- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 10 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab):

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului (evaluări efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 2 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab).

II.3.2. Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul cu belimumab

1. LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie **> 1,5 g/24 de ore** și/sau clearance al creatininei $\leq 30 \text{ mL/minut}$ (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

2. LES cu afectare neurologică severă curentă.

3. LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

4. LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

5. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

6. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric $< 400 \text{ mg/dL}$) sau deficiență de IgA (IgA seric $< 10 \text{ mg/dL}$).

7. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

8. hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.

9. sarcina și alăptarea.

10. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
11. administrarea vaccinurilor cu germenii vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
12. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
13. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
14. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluati pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.
15. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
16. pierderea calității de asigurat.
17. pentru cazurile de LES pediatric se utilizeaza doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienti.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâtă timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab este necesară îndeplinirea simultană la fiecare 24 săptămâni a următoarelor criterii:

1. scăderea SELENA-SLEDAI cu cel puțin 4 puncte față de inițiere.
2. reducerea necesarului de glucocorticoizi cu cel puțin 50% față de doza initială dinaintea începerii tratamentului cu belimumab.
3. reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA) cu cel puțin o unitate față de inițiere.
4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul cu belimumab se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul cu belimumab.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizeaza doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienti.

II.3.4. Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului cu belimumab

- Tratamentul cu belimumab trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.
- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, inclusiv un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
- Administrarea belimumab poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile SLICC (2012);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului cu belimumab (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab 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 cu belimumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu parintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul (pentru cazurile de LES pediatric parintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric parintelui sau reprezentantului legal) să semneze o declarație de consumămant 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 (pentru cazurile de LES pediatric de către parinte sau reprezentantul legal). Consumămantul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consumămantului informat.”

DCI SILTUXIMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM

I. Definiție

Boala Castleman este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici și reunește un grup heterogen de afecțiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alții sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani. Se manifestă prin apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al țesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului. Formațiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică).

II. Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castleman prezintă simptome inflamatorii sistémice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) și renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpirațiile nocturne, scăderea ponderală, inapetență sunt frecvent raportate de acești pacienți.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la acești pacienți.

III. Indicație terapeutică

Tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eșecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat și sub supraveghere medicală corespunzătoare

V. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulții cu boala Castelman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni și ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunate. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT	Criterii pentru readministrarea tratamentului
Număr absolut de neutrofile	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobimă ^{a)}	$\leq 170 \text{ g/l} (10,6 \text{ mmol/l})$	$\leq 170 \text{ g/L} (10,6 \text{ mmol/l})$

^{a)} SYLVANT poate crește valorile hemoglobinei la pacienții cu BCM.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vîrstă în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficientă renală și/sau hepatică Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vîrstă de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul și până la 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depășește în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuților sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilității nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu siltuximab.

VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

VII. Criterii de întrerupere

- a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecție severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeași doză.
- b. Dacă pacientul dezvoltă o **reație severă asociată perfuziei, anafilaxie, reație alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine** în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.
- c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni **administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori** din cauza toxicităților asociate tratamentului.

VIII. Atenționări și precauții

Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidență primară ale pacientului.

Infecții grave active concomitente

Orice infecții, inclusiv infecțiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecții grave, inclusiv pneumonie și septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele și simptomele unei inflamații acute inclusiv supresia febrei și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții care primesc tratament pentru a detecta infecțiile grave.

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu SILTUXIMAB au fost observate creșteri ale valorilor trigliceridelor și colesterolului (parametri lipidici). Pacienții trebuie gestionăți în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacțiile ușoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariția reacției, pot fi luate în considerare reinițierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă și administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen și corticosteroizi. În cazul pacienților care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenții, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au reacții severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacțiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele și simptomele reacției. Personalul medical adecvat și medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce.

Afecțiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deși nu și în studiile în BCM. A se utiliza cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de perforații GI. Pacienții care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforației GI trebuie evaluați imediat.

Insuficiență hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcției hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizați pacienții cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, și care sunt cunoscuți cu insuficiență hepatică, ca și pacienții cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

IX. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unitățile sanitare prin care se derulează programul.

DCI TALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu nefratați, cu vârstă ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielom multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire²⁾ se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie $>11,0$ mg/dl, creatinină $> 2,0$ mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare
-

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

- Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison
- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de căte 6 săptămâni (42 zile).

Vârstă (ani)	NAN (/ μ L)		Număr trombocite (/ μ L)	de	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	SI	≥ 100000		200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000		200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	SI	≥ 100000		100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000		100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

- Precizări legate de administrare:
- Talidomida:
 - doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală
- Tratament complementar:
 - se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomidă.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Pacienții trebuie monitorizați pentru:
 - evenimente tromboembolice;
 - neuropatie periferică;
 - erupții tranzitorii/reacții cutanate;
 - bradicardie,
 - sincopă,
 - somnolență,
 - neutropenie și trombocitopenie.
- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanțuri ușoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni*¹).
- În prezența durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase*¹).

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)*¹):

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricărora plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Proteina M urinară $< 100 \text{ mg}/24 \text{ ore}$
PR	Reducerea proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la $< 200 \text{ mg}/24 \text{ ore}$. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $> 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI LENALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 212, cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicata pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nefratazat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
- Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Considerații generale, pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
- În cazul apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.
- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.
- Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și va lua doza următoare a două zile, la ora obișnuită.

A. Tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nefratazat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.

Nota: se poate prescrie doar DCI-ul Lenalidomida inclus neconditionat

A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă NAN < 1,0 x 10⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10⁹ /l.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a	Dexametazonă ^a
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

^a Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 25 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului ^a
Revine la valori ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

^a În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive : NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, cu un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienți neeligibili pentru transplant

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă NAN este $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib și dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament inițial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inaceptabilă.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a
Doza inițială	25 mg

Nivel de dozaj -1	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

^a Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acțiune
Scade la < 30 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Atunci când NAN	Curs recomandat de acțiune ^a
Scade prima dată la < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 1 x 10 ⁹ /l atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Reluarea administrației de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l atunci când se observă alte toxicități hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 10⁹/l și/sau numărul de trombocite < 75 x 10⁹/L.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul acociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

^a Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 25 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 30 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10 ⁹ /l ^a	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Nota: se poate prescrie DCI-ul Lenalidomida inclus atât conditionat cât și neconditionat

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă NAN < $1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite < $30 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evaluateze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

Etapele reducerii dozelor

Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori < $30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinația lenalidomidă și dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior și în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul

tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/minut}$)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg, la fiecare două zile
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

C. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinatii terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate, înainte de inițierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)

Nota: se poate prescrie doar DCI-ul Lenalidomida inclus neconditionat

Atenționări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă. Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertila

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu

excepția cazurilor în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani și amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau hysterectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după intreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă
- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după intreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.
- să înțeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un

medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Contraceptie

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după intreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata intreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstinență totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, și, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după intreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitant cu dexametazonă.

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere

medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstinенță totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înaintea inițierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înaintea consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux& multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absenta PC clonale, evaluate prin imumohistochimie 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 < 5% PC in MO
VGPR	Proteina IM decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau pana la < 200 mg in 24 ore. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere > 50% a difereniei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca proteina M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lantrilor 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%. 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 parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lantruri usoare libere.

VII. PRESCRIPTORI

Medici specialisti hematologi (sau, dupa caz, specialisti de oncologie medicală, daca in judet nu exista hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

DCI POMALIDOMIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 213, cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- MIELOMUL MULTIPLU (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu **dexametazona**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

Mod de administrare:

- se administrează oral, la aceeași oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate ; capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

Doza recomandată:

- pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 de zile.
- dexametazonă: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie $\geq 1 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 50 \times 10^9/l$.

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 1, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 2 de mai jos:

Tabelul 1. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*	
NAN** $< 0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ și NAN $< 1 \times 10^9/l$)	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 0,5 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Eruptione cutanată tranzitorie	

Eruptie cutanata tranzitorie = gradul 2-3	se va luta in considerare intreruperea sau incetarea administrarii tratamentului cu pomalidomidă.
Eruptie cutanata tranzitorie = gradul 4 sau aparitia veziculelor (inclusiv angioedem, eruptie cutanata exfoliativa sau buloasa sau daca se suspicieaza sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasa cu eozinofilie și simptome sistemiche (RMESS)).	se va inceta definitiv tratamentul
Altele	
Alte reacții adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

*În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere. **NAN – Număr absolut de neutrofile, ***HLG – Hemograma completă

Tabelul 2. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

In cazul in care nu este disponibila in Romania decat forma farmaceutica Pomalidomida 4 mg, in cazul in care apar reactii adverse care nu pot fi gestionate de catre medical specialist se recomanda intreruperea temporara a tratamentului.

Modificarea sau intreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menține doza și se tratează cu blocanți ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la ≤ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani	> 75 ani
	zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile	zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile
Doză inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie

oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârstă ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârstă > 75 ani.

Cu toate acestea, deciziile privind îintreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

A. Teratogenicitate

a. Pentru pacienții de sex feminin:

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.
- Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.
- **Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă** (trebuie îndeplinit cel puțin unul dintre criterii):
 - vârstă > 50 ani și amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
 - insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
 - salpingo-ovarectomie bilaterală sau hysterectomie în antecedente
 - genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină
- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate **condițiile** următoare:
 - pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
 - pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după îintreruperea definitivă a tratamentului
 - pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
 - pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
 - pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
 - pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
 - pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată

- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.
- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:
 - pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
 - pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

b. Pentru pacienții de sex masculin

- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.
- toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:
 - pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
 - pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului; sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoizilor.
 - pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

c. Contraceptie

- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstinенță totală și continuă, confirmată lunar.
- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contraceptiei.
- Metode contraceptive adecvate:
 - implantul
 - dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
 - acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
 - sterilizarea tubară
 - rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)
- Atenționări:
 - pacientele cu mielom multiplu cărora li se administreză pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.
 - eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.
 - implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.
 - introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

d. Teste de sarcină

- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml
- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi
- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.
 - Înaintea inițierii tratamentului
 - testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni.
 - testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.
 - Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului
 - testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată.
 - testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

e. Precauții suplimentare

- pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.
- pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
- prescripția la femeile aflate la vîrstă fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

B. Alăptarea.

- din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

C. Evenimente hematologice (neutropenie / anemie / trombocitopenie):

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar.
- poate fi necesară modificarea dozei
- poate fi necesară administrarea substituției cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral):

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului
- pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – inclusiv tromboză precedentă – trebuie monitorizați strict
- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (ex: fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie)
- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari.
- medicamentele eritropietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomas)

- evaluarea atentă a pacienților înaintea și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și începerea tratamentului conform indicațiilor.

F. Reacții alergice și reacții cutanate severe

- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemic (RMESS)
- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.

- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
- pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

G. Reactivarea hepatitei B

- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă.
- pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
- trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

H. Insuficiența renală

- la pacienții aflați în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

I. Disfuncție cardiacă

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială, în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
- precauție adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

J. Boala pulmonară intersticială (BPI)

- evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.
- tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat.
- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

K. Neuropatie periferică

- la pacienții cu neuropatie periferică manifestă \geq gradul 2 se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom

(IMWG).

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}

CR imunofenotipic	CR strict plus 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 mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie 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 $\leq 5\%$ PC in MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducere \geq a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la <200 mg in 24 ore. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabili este necesara o reducere $\geq 50\%$ a difereniei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabili, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns parcial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

VII. PRESCRIPTORI:

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

DCI DARVADSTROCEL

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 214, cod (L04AX08): DCI DARVADSTROCEL

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din ţesut adipos.

Indicațiile tratamentului cu darvadstrocel

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistușelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistușele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezența mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiu de aprobată a relevat indicația de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne și max 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienților diagnosticați cu fistușe perianale complexe la pacienții adulți în cadrul bolii Crohn luminală non activă/ușor activă care au fost supuși tratamentului cu darvadstrocel.

Criterii de includere:

- Varsta > 18 ani
- Boala Crohn luminală non-activă/usor activă
- Fistula Perianala Complexă – definită : ≥ 1 leziune internă și ≥ 2 leziuni externe
- Tratament anterior cu:
 - Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;
 - Imunosupresoare: Azatioprina și/sau 6-mercaptopurina;
 - Terapie biologică.

Preprocedural

Trebuie obiectivat diagnosticul de boala Crohn luminală în stadiu non-activ sau ușor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) și examinare chirurgicală sub anestezie a fistușei cu 2 -3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul interventiei este evaluată anatomia fistușei (numărul de fistușe existente și deschiderile acestora), topografia (extensia și relația cu sfincterele și ceilalți mușchi pelveni) și complicațiile potențiale asociate

(cum ar fi abcesele). Deasemenea va fi evaluata afectarea mucoasei intestinale – (dacă este o forma clinica usoară sau inactivă). Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona deschiderilor interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea și drenarea, și trebuie efectuate suturi de tip Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Darvadstrocel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

Doze și mod de administrare

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiții cumulate:

- administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experiență în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale
- pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educațional implementat și susținut de deținătorul autorizației de punere pe piață, de informare și instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului și a administrării corecte intra - operator

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în țesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) și va fi efectuată de un chirurg cu experiență în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conține o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conținutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne și până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Imediat înainte de administrarea Darvadstrocel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

- a) Dacă există suturi Seton, acestea vor fi scoase.
- b) Identificarea poziției deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când ieșe prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanțe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanțe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.
- c) Se efectuează o toaletare viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.
- d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor pași:

Tehnica de administrare:

Administrarea se efectuează în maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor în spital, astfel încât administrarea să se încadreze în termenul de valabilitate de 72 de ore.

1. Pregătirea :

- a) Data expirării produsului trebuie reconfirmată.
- b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține suspensia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.
- c) Se scoate capacul flaonului, se răstoarnă ușor flaonul și se aspiră întregul conținut, utilizând o seringă cu un ac conventional, cu un calibră ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.
- d) Se înlocuiește acul cu un ac mai lung, cu un calibră de cel puțin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.
- e) Se repetă pașii (b), (c) și (d) pentru fiecare flacon la rând

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereților canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziționarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o ușoară aspirare, pentru a evita administrarea intravasculară.

- a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus și se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conținutul fiecărui dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în țesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conținutul primului flaon, sub formă de depozite mici în țesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conținutul celui de-al doilea flaon, în depozite mici, în țesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.
- b) Injectarea de-a lungul pereților canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe și din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conținutul fiecărui dintre cele flacoane rămase, la nivel superficial în pereții țesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conținutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita surgerea celulelor.

Se masează ușor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde și se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel..

Contraindicații :

- Mai mult de 2 leziuni interne si mai mult de 3 leziuni externe;
- Fistula recto-vaginala;
- Stenoza anala sau rectala;
- Inflamatii active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenta ulceratiilor superficiale sau profunde);
- Prezenta colectiilor (abceselor) > 2cm, ce nu au fost drenate corespunzator la vizita de pregatire;
- Pacientii care au avut in antecedente interventii chirurgicale altele in afara de drenaj sau seton;
- Pacientii care au primit corticoterapie cu mai putin de 4 saptamani inainte de procedura
- Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienti
- Sarcina sau alaptare

Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu darvadstrocel

Eficiența tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 și va fi definită prin:

- a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate și absența colectării , confirmată prin RMN)
- b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

Pacienții care nu au obținut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluați din punct de vedere al eficienței la tratament în săptămâna 52.

În prezent, eficacitatea sau siguranța administrării de doze repetitive de darvadstrocel nu a fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

Monitorizarea efectelor secundare

După administrarea darvadstrocel, pacienții vor fi monitorizați pentru apariția efectelor secundare (ex : abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

Medici prescriptori: decizia de administrare apartine echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

Medici care vor administra efectiv tratamentul: administrare exclusiv intraspitaliceasca efectuata de medici chirurgi cu expertiză în patologia anoperineală.

DCI ACIDUM PAMIDRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 122, cod (L005C): DCI ACIDUM PAMIDRONICUM

A. ONCOLOGIE

I. Indicații:

- Metastaze osoase consecutive cancerului de sân.
- Tratament de întreținere în hipercalcemia din cancerele refractare la terapia antineoplazică.
- Mielomul multiplu.

II. Doze și mod de administrare:

- 60 - 90 mg, în perfuzie de 250/500 ml (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 2 - 4 ore.
- Dozele administrate trebuie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.
- Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie.

B. OSTEogeneza IMPERFECTĂ

I. Definiția afecțiunii

- Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticele mondiale cu o incidență de 2 cazuri la 20,000 de noi născuți vii.

- În România nu există o statistică privind incidența acestei boli, dar din datele existente în Clinicele de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelația cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecțiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravități, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calității sau/și cantității de colagent de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase și predispoziție la fracturi multiple.

III. Tratamentul este complex și de preferință multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) și își propune:

- să crească rezistența mecanică oaselor,
- să prevină apariția fracturilor,
- să vindece fracturile existente și să corifice deformitățile osoase,
- să mențină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care își propune să întărească musculatura și să îmbunătățească mobilitatea, prin mijloace blânde, micșorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje, etc ca și modificarea mediului în care locuiește pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisphosphonați, care prin împiedicarea rezorbției osoase măresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile și corectează deformitățile

IV. Tratamentul cu Bisphosphonați

- Cel mai utilizat este **Acidum Pamidronicum**, în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente și/sau tasări vertebrale
- deformități osoase severe,
- reducerea mobilității, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalciurie semnificativă

Criterii de excludere:

- insuficiență renală,
- sarcină
- deficiență de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienței de vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulți, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doză totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe bază:

- DEXA coloană și șold, efectuată la începutul tratamentului și apoi anual,
- radiografie AP și Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului și apoi la 6 luni,
- evoluție clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menține pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doză ne depășind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicul specialist ortoped inițiază tratamentul care poate fi continuat de către medicul de familie pe bază de scrisoare medicală, în doza și durată indicată de specialist.

DCI ACIDUM ZOLEDRONICUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 123, cod (L006C): DCI ACIDUM ZOLEDRONICUM

I. Indicații:

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie osoasă sau hipercalcemie indusă de tumorii) la pacienți cu tumorii maligne avansate, cu implicare osoasă.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumorii.

II. Doze și mod de administrare:

- 4 mg în perfuzie de 250/500 ml. (NaCl 0,9% sau ser glucozat 0,5%) în 15 minute
- Dozele administrate trebuie să fie corelate cu nivelul calciului plasmatic. Administrarea se efectuează la intervale de 4 săptămâni.
- Nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

III. Contraindicații:

- Hipocalcemia;
- la pacienții tratați cu bisfosfonați la care s-a raportat osteonecroză (mai ales la nivelul maxilarelor).

IV. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală; hematologie

DCI IMATINIBUM

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

A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

- Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Tratament de rechallenge la pacienții cu GIST-uri maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretratați cu imatinib și sunitinib

II. Criterii de includere

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

- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

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

IV. Posologie:

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

V. Criterii de întrerupere

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

VI. Monitorizarea răspunsului

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

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

B. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE

Indicații:

1. Leucemie mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemie limfoidă acută (LAL) Ph1+

3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-R α

Criterii de includere:

A. La pacienții adulți:

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

B. La pacienții copii și adolescenți:

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

Modalități de prescriere:

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

Tratament:

A. Doze:

1. Pacienți adulți:

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

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. copii și adolescenți:

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

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

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

• Toxicitate hematologică (mielosupresie):

- în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.

• Toxicitate nefematologică:

- reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.

• Toxicitate hepatică:

- când concentrațiile plasmatiche ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatiche ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și concentrațiile plasmatiche ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN.
- tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

Monitorizarea tratamentului:

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

Întreruperea tratamentului:

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

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

DCI: BORTEZOMIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca monoterapie sau în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.
- indicat în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu nefratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
- indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu nefratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agentilor chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4 - 6 administrațri lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrațiilor să nu depășească 40.

MIELOM MULTIPLU (pacienți nefratați anterior)

- pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:
 - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4 - 6 administrațri lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.

- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrațiilor să nu depășească 40.
- pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducție)
 - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 11, ca parte a unui ciclu de tratament,
 - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.

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

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (International Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriți sunt (adaptat fiecărei situații în parte):

- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),
- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
- leziunile osoase prin imagistică,
- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare și/sau imunohistochimie.

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori

CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricărora plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară $< 100 \text{ mg}/24 \text{ ore}$
PR	Reducere \geq a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la $< 200 \text{ mg}$ în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomib în cazul:

- Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul insuficienței hepatice severe.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții și infestări:
 - foarte frecvente: herpes zoster,
 - frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice și limfatice:
 - foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
 - frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
 - foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
 - frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări qastro-intestinale:
 - foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,

- frecvențe: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughit, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:
 - foarte frecvențe: erupții cutanate,
 - frecvențe: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂȚI

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excludând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reinitiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ^{*)}

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 12, cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

Diagnostic:

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

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstitională uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstitională uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstitională uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstitională uzuală probabilă dacă în urma discuției în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluție spre agravare a parametrilor funcționali 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 și < 60 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. Absența altei cauze de boală pulmonară interstitională pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
 4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

- b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:
 1. Adult (> 40 ani și < 60 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
 2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni

3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstitională pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antiipeptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

- a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum
 1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
 2. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vîrstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
 3. Insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
 4. Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
 5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

- b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum
 1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
 2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vîrstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
 3. Insuficiență 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. Insuficiență 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 forma 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 inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții 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 depășită.

Durata: Nintedanib se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și 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 inițierea tratamentului. 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 obține și 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 intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema inițială

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

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatiche (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicații:

a) contraindicații utilizare nintedanib:

- Hipersensibilitate la nintedanib sau excipienți
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficiență hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic - Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă 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 oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua la 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 potențial.

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescritori

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

Modalități 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 însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomo-patologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consumămantul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consumămantului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

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

1. Pneumopatie Interstitională Uzuală (UIP) tipică

- Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Leziunile predomină subpleural și basal (deși pot exista leziuni și la nivelul lobilor superioiri)
- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstitională Uzuală (UIP) probabilă

- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural și basal
- Prezența unor bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstitională Uzuală (UIP)

- Predominanța subpleurală și basală
- Opacități de tip reticular de mică amploare
- Opacități de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
- Caracteristicile CT și/sau distribuția leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic

- Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Predominanța leziunilor de tip "geam mat"
- Micronoduli centorlobulari sau profunzi
- Opacități de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfaticice sau în zonele superioare și medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstitională uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstitională uzuală (UIP) tipică :

- aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parțială a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstitională uzuală (UIP) probabilă:

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic
ŞI
- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ
SAU
- aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstitională uzuală (UIP) nedeterminată

- fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze
- unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ :

- Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstitionale idiopatiche (absența focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
- Caracteristici histopatologice ce susțin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.)

DCI RITUXIMABUM (original și biosimilare)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM

(original și biosimilare)

I. Indicatii:

1. Limfom non-Hodgkin 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.]

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
 - a. ne tratat 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. ne tratat 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+
 - a. ne tratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie
 - b. pacienti adulți care au primit anterior cel puțin un tratament - în asociere cu venetoclax
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)
 - a. tratament de linia 1, a 2-a si linii 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+ active
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din componitia 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 și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.
* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examenele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- teste de citogenetica si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- testarea infectiei cu virusul hepatitis B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBC) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuie exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

III. Tratament:

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

- a. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 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:

- a. 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)
 - sau
- b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa 1600 mg in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
- c. in asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) și a primit doza zilnica recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmata in ziua 1 a ciclurilor 2 – 6 de o doza de 500 mg/m^2 administrare intravenoasa rituximabul se opreste dupa ciclul 6.

Venetoclax trebuie administrat in doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni incepand din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, pana la progresia bolii sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

D. Tratament de mentinere:

- a. 375 mg/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 (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica

- Pacientii trebuie 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+

IV. Intreruperea tratamentului:

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

V. Prescriptori: Inițierea 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: ANAGRELIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM

I. Indicația terapeutică: Trombocitemia esențială

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esențială.

Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică și anamneză, viteza de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză și embolism:

- a. Vârstă peste 60 de ani
- b. Antecedente trombohemoragice
- c. Numărul plachetelor (peste $1000 \times 10^9/L$)
- d. Factorii adiționali de risc: trombofilia moștenită (deficiențe de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiență antitrombină, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemică, afecțiuni maligne adiționale, intervenții chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână și doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărțită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive trebuie să fie normalizarea numărului de placete (sub $400 \times 10^9/L$) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de placete) obiectivul de a reduce numărul de placete sub $600 \times 10/L$ pare satisfăcător.

Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menține toată viața.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.
- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mmc sau scădere de 50%).
- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.
- Precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QT.
- Monitorizare hepato-renală.
- Se recomandă precauție în utilizarea la copii și adolescenți.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranță/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacții adverse
- Eșec terapeutic

VIII. Prescriptori: medici hematologi și oncologi, după caz.

DCI: INTERFERON ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 128, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B

A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Leucemie cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fast, cât și pentru cei care nu au fast supuși splenectomiei.
- La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu Interferon alfa 2b.
- Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) poate necesita șase luni sau mai mult.
- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatriche, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, idee de suicidă severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, conștiinție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- **Co-morbidități:**
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmii cardiaice (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie să se oprească la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi

B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Leucemie mieloidă cronică

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocație bcrabl pozitivă.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Doza recomandată de Interferon alfa 2b este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat.
- S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg).
- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4 - 5 milioane UI/mp și zi).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihiice și ale SNC: depresie, idee de suicid severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, conștiinție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrarupe dacă este cazul;
- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie înterupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

Non-responder:

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie înterupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Limfom folicular

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.
- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puțin una dintre următoarele caracteristici:
 - masă tumorală mare (> 7 cm),
 - apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
 - simptome sistemică (pierdere în greutate $> 10\%$, febră $> 38^{\circ}\text{C}$, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
 - splenomegalie depășind zona ombilicului,
 - obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
 - afectare orbitală sau epidurală,
 - efuziune seroasă sau leucemie.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideea suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, conștricție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întârpe dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întârzierea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întârzierea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întârziat la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă Q prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI:

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Mielom multiplu

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, reinducție și/ sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în fază de platou (o reducere de peste 50% a proteinelor mielomatoase) după chimioterapie inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatriche, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.
- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, conștiinție bronșică, anafilaxie);
 - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întârzie dacă este cazul;
 - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
 - Afecțiuni psihiatriche severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatriche severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

V. PRESCRIPTORI

- Medicii Hematologi, Oncologi

E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF))

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera - high risk (vârstă > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Trombocitemia esențială - high risk (vârstă > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindrome mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MU X3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
 - Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideea suicidă severă și persistentă, tentativa de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută(urticarie, angioderm, conștiție bronșică, anafilaxie).
 - În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
 - Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendință la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai

- puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
 - Co-morbidități:
 - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
 - Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
 - Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

F. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Melanom Malign

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

- Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurrentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipientii (urticarie, angioedem, conștiție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; inclusiv cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatita cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatita cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excludând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatita autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor

- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existenza sau antecedente de boala psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, conștiție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mmc (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mmc (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranță persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică
- Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

V. TRATAMENT

- Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;
- Tratament de întreținere, 10 milioane UI/mp subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.
- Alternativa de tratament - regimul cu doze medii / mici (pentru pacienții cu toleranță dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

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

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângele (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electrolizi, enzime hepatiche, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatricice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia pulmonară.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

VII. RELUAREA TRATAMENT

- După remiterea reacției adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

IX. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

G. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Tumoră carcinoidă

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

Tumoră carcinoidă

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice și cu sindrom carcinoid

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrică, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse
 - Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideea de suicidă severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, conștiinție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
 - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare
 - Non-responder NA
 - Non-compliant NA
- Reluare tratament (condiții) - NA

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști oncologie medicală

DCI: BUPROPIONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive NDRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

- Principale
Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**) și dependența de nicotină.
- p.Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)
320 - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

IV. Tratament

Dozare:

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

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare: 1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: 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: EPOETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

I. Indicația terapeutică

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

II. Criterii de includere în tratament

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermedian - 1 la care eritropoetina serică ≤ 500 mUI/ml.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folati, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angina pectorală instabilă

IV. Tratament

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați: dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

Doze

1. Epoetina alpha

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la inițiere se poate crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/ μ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500 pg (6,75 µg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 µg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic și reticulocite
- feritina serică sau sideremie și CTLF
- Vitamina B12, folăți
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecționate)
- Test Coombs (când se suspionează existența hemolizei)
- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare și corectate anterior inițierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudență:

- pacienții cu afecțiuni hepatice
- pacienții cu siclemie
- pacienții cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ($< 0,62 \text{ mmol/l}$) în 8 - 9 săptămâni de la inițiere față de valorile initiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine se inițiază și se continuă de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală.

DCI: CYPROTERONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM

I. Definiția afecțiunii

- cancerul de prostată

II. Stadializarea afecțiunii

- a. Cancer prostatic localizat
- b. Cancer prostatic local avansat
- c. Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere

a. Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomandă acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni

b. Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8 .

c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonistii ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Contraindicații**

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipientii medicamentului.

- **Non-responder**

Cancer prostatic hormonorezistent

- **Non-compliant**

VII. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală.

DCI TRASTUZUMABUMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM

A. Tratamentul cancerului mamar incipient și avansat local

I. Indicații:

- a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);
- b) după chimioterapie adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) și ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
- c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;
- d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapie adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumorii cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:

- a) vîrstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
- d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidine locale operate, fără semne de evoluție de boală metastatică
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP

VI. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie să fie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc risurile.
- în cazul recidivei bolii
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.

B. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicații:

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.

Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:

- a) vîrstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ și test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
- d) boală metastazat sau boală local avansată, inoperabilă;
- e) FEVS $\geq 50\%$.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS $< 50\%$ sau scădere cu 15% față de valoarea inițială și fără a se normaliza în 4 săptămâni;

- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcină/alăptare;
- e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreținere se administreză la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc risurile. Decizia va apartine medicului curant după informarea pacientului asupra risurilor asociate continuării tratamentului.
- b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- e) decizia medicului oncolog curant
- f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:

Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6 - 12 săptămâni însă pot exista excepții, justificate, de la această regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

DCI: ERLOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 198, cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM

A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicații:

- a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.
- b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.
- c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3;
- c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicațiile de linia 1 și de menținere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență hepatică sau renală severă;
- b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;
- c) sarcină/alăptarea;
- d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- e) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;
- f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepția pacienților care încă prezintă beneficiu clinic)
- până la apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-complianței pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

V. Mod de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg
- se administrează cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. 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.

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. Cancerul de pancreas

I. Indicații

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0-2;
- vârstă > 18 ani
- funcții hepatică și hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariția toxicității inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- 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.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia tabletă zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariția unor toxicități inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: PEGFILGRASTIMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 199, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM

I. Indicații:

- reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice.

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

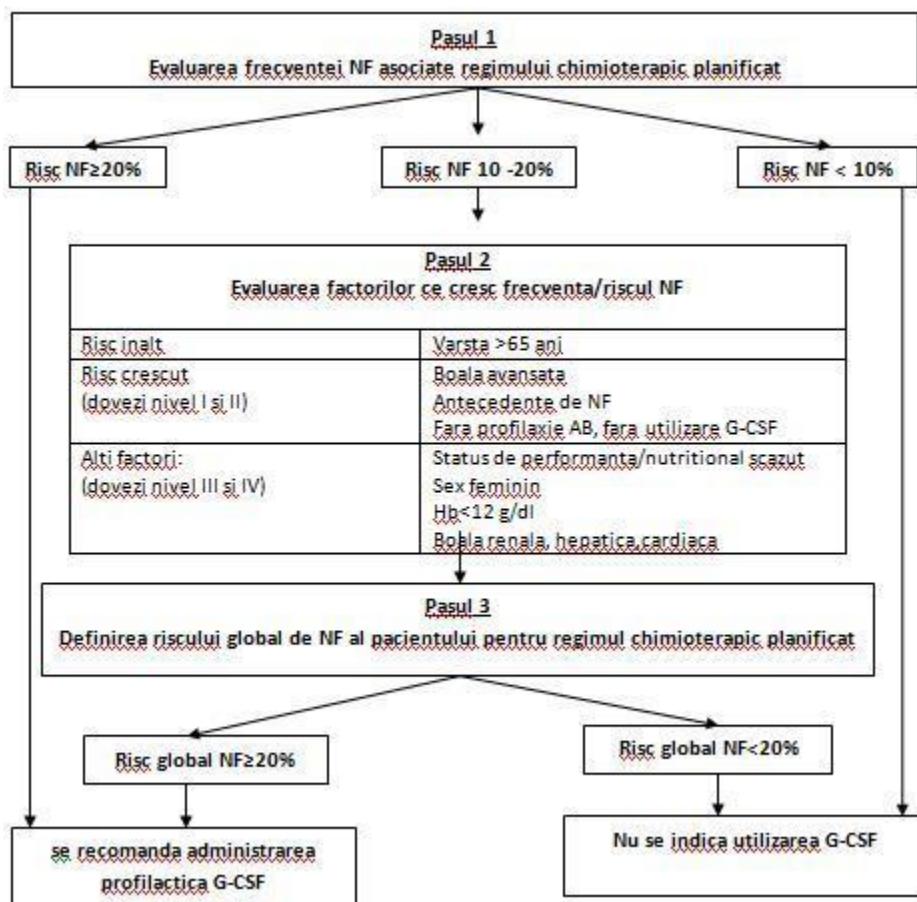
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $\geq 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $> 10\%$ dar $< 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienții prezintă alți factori de risc asociați (vezi tabelul nr. 1)
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $< 10\%$ profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

- a. Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie
 - Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ sau $< 1,0 \times 10^9/l$ care se estimează că va scădea sub $0,5 \times 10^9/l$ în interval de 48 ore, însotit de febră sau semne clinice de sepsis
- b. Infecții cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie și/sau febră
- c. Toleranță dificilă la tratament adjuvant care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

Tabel nr. 1



III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară

5. sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Pegfilgrastimul se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puțin 24 ore după terapia citostatică.

V. Monitorizarea tratamentului:

- a. ex clinic:
 - semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
 - apariția edemelor
 - dimensiunile splinei
- b. hemoleucograma
- c. probe hepaticе și renale
- d. albumina serică
- e. probe bacteriologice
- f. ex sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută
- g. radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febră și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacții de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

DCI TRASTUZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- b) ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
- c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenți.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
- d) stadiu metastatic;
- e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP

VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.
- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

DCI: BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORI INTESTINALĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14, cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

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

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

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

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

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

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

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

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

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

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

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

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

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

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

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

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

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

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

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

Corticotoicoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

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

2. Boala Crohn (BC)

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

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

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

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

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

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

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC

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

1. Boala Crohn:

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

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

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

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

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

2. Colita ulcerativă

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

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

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

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă, moderat-severă cu răspuns necorespunzător sau care au pierdut răspunsul sau care au dezvoltat intoleranță la tratamentul convențional sau la antagoniștii TNF-α

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilare cu administrare subcutanată:
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn
 - copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn
- Infliximab - original și biosimilare
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.
- Vedolizumab
 - La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni. - în b. Crohn și colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânilor 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
 - În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează că prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)
- Ustekinumab

- Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
- Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

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

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- Infliximab 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.
- Vedolizumab - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.
- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP
 - Ustekinumab - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
- Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

- Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
- Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

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

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

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

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

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recădere sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea compliantei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.
Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.
 - Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
 - La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

DCI CETUXIMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM

1. 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 bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază 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 bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

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

- 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

- 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/m^2 , ulterior 250 mg/m^2 săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m^2 la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.

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
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară 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

2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI

I. Indicații

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapie
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurrent/metastatic în asociere cu chimioterapie 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 radioterapie
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurrent/metastatic în asociere cu chimioterapie 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
4. Reacții adverse severe de tip şoc anafilactic legate de cetuximab
5. 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: 400 mg/m^2 , ulterior 250 mg/m^2 săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de 500 mg/m^2 la 2 săptămâni în menenanta.

Nota 1: Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurrent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil sau doar cu Cisplatin/Carboplatin timp de 6 cicluri sau cu Cisplatin/Carboplatin și Paclitaxel/Docetaxel timp de 4 cicluri urmat de cetuximab în menenanta la 2 săptămâni

Nota 2: 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 recurrent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această 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
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară 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 criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.

DCI: SORAFENIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM

A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicați

- a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:
 - **două investigații imagistice** (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**
 - **o investigație imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori ≥ 1 cm **sau**
 - **examen histopatologic (HP)**
- b) carcinom hepatocelular în absența hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin
 - **examen histopatologic (HP)**

II. Criterii de includere

- CHC
- nerezabil, local avansat/metastatic sau
- cu contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităților asociate sau
- pacient cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenții ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale
- vârstă > 18 ani
- indice de performanță ECOG 0-2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
 - a) neutrofile $> 1.000/\text{mm}^3$, trombocite $> 50.000/\text{mm}^3$
 - b) bilirubina totală $< 2,5$ ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

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

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

B. Carcinomul renal

I. Indicații

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere

- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienți:
 - fără tratament sistemic anterior sau
 - tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau
 - tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

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

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

C. Carcinom tiroidian

I. Indicații:

- carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I)

II. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:
 - prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
 - administrarea cumulată de IRA $\geq 22,3 \text{ GBq}$ sau
 - apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
 - după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0-2
- $\text{TSH} < 0,5 \text{ mU/L}$
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- alte subtipuri de cancer tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie

- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

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

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):
 - toxicitatea cutanată grad 3 - 4
 - hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
 - evenimentele hemoragice severe
 - ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
 - intervenții chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

DCI: LEUPRORELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 203, cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM

A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuseul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectile, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tuseu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vîrstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticati cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizati în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate local (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficace, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină

I. 1. Categorii de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale
4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermedian sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafie osoasă pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografie computerizată pentru metastazele ganglionare)
- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumoră este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l

II. Schema terapeutică a pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

Scheme terapeutice recomandate pentru pacienții cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**
2. Terapie paleativă la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de înntrerupere a terapiei cu acetat de leuprolină (sau alți analogi de LHRH)**
3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitantă (+2 luni) iradierii pentru:
 - 3.a. pacienți cu risc D'Amico intermedian (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):
 - **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia**
 - 3.b. pacienți cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei și continuat timp de 18 - 36 luni după inițierea acesteia**
 - 3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):
 - **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**
4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei:
 - **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).**
5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA \leq 12 luni):
 - acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani
6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcție de simptomatologia, calitatea vieții pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

- A. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic
- B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienților cu cancer de prostată

- A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. 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

B. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

Endometrioză afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agonisti ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezonale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agonisti GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiatoma (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vîrstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. Criterii de includere a pacienților în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

1. Categorii de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

- A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei
- B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie
- C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro
- D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/ histerectomie)
- E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)
- B. Examen fizic complet
- C. Ultrasونografie pelviană
- D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)
- E. Test de sarcină
- F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

- a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)
- b. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

- Acetat de leuprorelină **3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

2. Endometrioză severă, dificil controlată

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni
 - +

terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

- Acetat de leuprorelină **3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei/leiomiomatozei cu acetat de leuprorelină

La inițierea terapiei cu acetat de leuprorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu acetat de leuprorelină sau lipsa de compliantă a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acstea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

- 1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți
- 2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament
- 3) paciente cu sângeare vaginală nedagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăpteză.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie