**ANEXA**

**MODIFICĂRI**

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

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

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

**I. Indicaţia terapeutică**

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecţiei cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

1. Criterii de includere în tratament

* Adulţi cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
* Pacientii care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

* hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
* femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii
* pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
* Administrare concomitentă cu pimozidă.
* Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
* administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină.
* pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
* pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă

**III. Tratament**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie inceput dupa TCSH.

* Tratamentul poate sa fie iniţiat in ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după transplant.Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

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

Mod de administrare:

* Tratamentul cu letermovir se administreaza oral o data pe zi,in doza de 480 mg. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

* Profilaxia prelungită cu letermovir până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienți cu risc rescut de reactivare tardiva a infectiei cu CMV.
* Conform studiului recent P040⁴ , administrarea profilactică de letermovir poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

* Risc de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente
* Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
	+ posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
	+ scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

* + Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
	+ Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
	+ Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

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

**Grupe speciale de pacienţi**

* Insuficienţă hepatica - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
* Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală- letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă.
* Insuficienţă renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.
* Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea letermovir la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**Interacţiuni medicamentoase**

Letermovir trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după iniţierea şi după oprirea tratamentului cu letermovir, precum şi după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

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

**Excipienţi**

Letermovir conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s a iniţiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

**VI. Prescriptori:** medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internarii pacientului si ulterior, pe perioada starii post transplant, de catre medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidenţă, in baza scrisorii medicale emisa de medicul specialist din aceste centre. In scrisoarea medicala se va mentiona obligatoriu doza de administrare si numarul de zile de tratament cu letermovir ramase din durata recomandata de administrare de 200 zile dupa transplant.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM**

**1. CANCERUL PULMONAR**

**I. Indicaţii**

1. In monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) ≥ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
2. In asociere cu *pemetrexed* si *chimioterapie pe baza de săruri de platina*, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. In asociere cu *carboplatină* și *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel,* pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi*.*

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

**II. Criterii de includere**

* ***in monoterapie***: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic si PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat , efectuat printr-o testare validată
* ***In asociere cu Pemetrexed si chimioterapie pe baza de săruri de platina*** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, in absenta mutațiilor EGFR sau ALK si independent de scorul PD-L1 .
	+ Pacienții aflați in prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non epidermoid, metastatic, cu ***expresia PDL 1 ≥ 50%****,* sunt eligibili, in egala măsura, atât pentru Pembrolizumab in monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab in asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directa intre cele doua strategii; datele individuale prezentate nu arata diferențe semnificative intre cele doua protocoale, din punct de vedere al eficacității).
	+ Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie sa fie ghidata de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia
* ***In asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel****,* pentru tratamentul de primă linieal carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1
* Vârsta peste 18 ani
* Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
* Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții
* sarcina si alăptare
* mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
* ***In cazul următoarelor situații****: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active,* ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doza:**

* ***Doza recomandată de pembrolizumab***la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***, atat in monoterapie, cat si in asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.
* ***Protocoalele de chimioterapie*** asociate ***(pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nab-paclitaxel + carboplatin)*** sunt cele standard ***(ca doze si ritm de administrare)***

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). ***La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii***. In aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuata cat mai devreme posibil (intre 1-3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi**

* ***Insuficienţă renală***

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

* ***Insuficienţă hepatica***

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

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

* *Considerații generale*

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

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

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

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

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

* *Pneumonită mediată imun*

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

* *Colită mediată imun*

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

* *Hepatită mediată imun*

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

* *Nefrită mediată imun*

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

* *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. In cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obţinerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1. Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

Următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

* *Reacții asociate administrării intravenoase*

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

**2. MELANOM MALIGN**

**I. Indicații**

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi si adolescenți:

**Indicația 1**- monoterapie pentru tratamentul adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat ( nerezecabil și metastatic)

**Indicația 2** - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecție completă.

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

**II. Criterii de includere**

***Pentru indicația 1:***

* Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
* Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
* Status de performanta ECOG 0-2\* (\*vezi observația de mai jos)
* Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)\* (\*vezi observația de mai jos)
* Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

***Pentru indicația 2*** – (pacienți cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

* Pacienti cu vârsta mai mare de 12 ani
* Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
* Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
* Status de performanţă ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina si alăptare
* Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

***\* In cazul următoarelor situații****: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active,* ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):**

* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii si încadrarea intr-una dintre indicații)
* Evaluare biologica – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (in funcție de starea pacientului si de posibilele co-morbidități existente)

**Doza si mod de administrare:**

***Doza recomandata*** pentru pacientii adulti este de 200 mg, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** in doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

***Doza recomandata*** in monoterapie la pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporala (GC) ( pana la maxim de 200 mg) la interval de 3 saptamani, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab ***până la progresia bolii*** sau ***până la apariția toxicității inacceptabile***.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, in funcție de posibilitățile tehnice locale si de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat ***până la recurența bolii*** sau ***până la apariţia toxicității inacceptabile*** sau ***pentru o durată de până la un an***.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienți**

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

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

**V. Monitorizarea tratamentului (*recomandări valabile pentru ambele indicaţii*):**

* Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
* Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
* Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absenţa progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulti.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste.

**3. CARCINOAME UROTELIALE**

**I. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). *Observatie*: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizarile la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

**II. Criterii de includere**

* + Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
	+ Carcinom urotelial avansat local si/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic si tratat anterior pentru aceasta indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina
	+ Sunt eligibili pacienţi care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina si care prezinta progresia bolii in timpul acestui tratament sau in primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
	+ Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
	+ Status de performanta ECOG 0-2
	+ Este permisă prezenta ***metastazelor cerebrale***, cu condiția ca acestea sa fie ***tratate si stabile***, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)
	+ Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

* + Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
	+ Sarcina si alăptare
	+ ***In cazul următoarelor situații***: *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active*, ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii)
* Evaluare biologica – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (in funcție de starea pacientului si de posibilele co-morbidități existente)

**Doza si mod de administrare:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

**Durata tratamentului**:

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia*** ***toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienți**:

***Insuficiența renală***

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

***Insuficiența hepatică***

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
* Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
* Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

**4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)**

**I.** **Indicaţii**

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere în tratament**

* vârsta peste 3 ani
* pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar:
* la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat

sau

* care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puţin două linii de tratament anterioare

**III. Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament:**

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

**Doza recomandată**

1. Pacienti adulti
* 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**
* 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

1. Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste
* 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute
1. Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).
2. NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**Durata tratamentului**

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

**Modificarea dozei**

* + NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
	+ poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reacţii adverse mediate imun** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| Pneumonită | Gradul 2 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2 | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Colită | Gradele 2 sau 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul 4 sau recurență de gradul 3 | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Nefrită | Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Endocrinopatii | Insuficienţă suprarenală grad 2Hipofizită | Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală |
| Insuficienţă suprarenalăgrad 3 sau 4Hipofizită simptomaticăDiabet zaharat de tip 1 asociat cuhiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dlsau > 13,9 mmol/l) sauasociată cu cetoacidozăHipertiroidism de grad ≥ 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\*Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, taratamentul trebuie întrerupt definitiv. |
| Hipotiroidism | Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului. |
| Hepatită | Gradul 2 cu valori ale aspartataminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| În cazul metastazelor hepatice cucreșteri de gradul 2 ale valorilorinițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durata ≥ 1 săptămână | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Reacții cutanate | Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| **Alte reacţii adverse mediate imun** | În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4Encefalită gradele 3 sau 4Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4Gradul 4 sau recurență de gradul 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\*Se întrerupe definitiv tratamentulSe întrerupe definitiv tratamentul |
| **Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie** | Gradele 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv tratamentul |

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente

Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

* Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicităţii hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
	+ Examen clinic
	+ Hemoleucograma
	+ Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
	+ Examene imagistice
* În timpul şi după terminarea tratamentului:
	+ Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.
	+ Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

**VI. Reacţii adverse**

**Reacţii adverse mediate imun**

* majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere
* pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
* în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
* în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi.
* după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
* la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
* administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.
* *Pneumonită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

* *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

* *Hepatită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză iniţială de 0,5-1 mg/kg/zi ( pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

* *Nefrită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

* *Endocrinopatii mediate imun*

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

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

* *insuficienţă suprarenală (primară și secundară); hipofizită*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

* *diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

* *tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie intrerupt.

**Reacţii adverse cutanate mediate imun**

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

**Alte reacţii adverse mediate imun:** uveită, artrită, miozită,miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză șiencefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

**Reacții adverse legate de transplant**

***Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)***

1. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

1. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

* Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

**Reacţii legate de administrarea perfuziei.**

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

**VII. Atenţionări şi precauţii**

* + - Trebuie evitată utilizarea de ***corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare*** înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

* + - ***Femeile cu potențial fertil*** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
		- ***Sarcina.*** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.
		- ***Alăptarea.*** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

* + - ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

**5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI**

**I. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Diagnostic histopatologic de ***carcinom scuamos***, cu ***localizare in sfera ORL*** (cap şi gât), ***recurent/metastazat***, netratat anterior pentru aceasta indicație (***linia 1 pentru boala metastazată*** sau ***pentru boala recurenta după terapie multi-modala inițială*** – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).
* Expresie tumorala ***PD-L1*** cu un ***CPS ≥ 1***.
* Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

* + Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
	+ Sarcina si alăptare
	+ ***In cazul următoarelor situații***: *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active*, ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei (sunt permise excepții justificate).
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**Doza:**

***Doza recomandată*** de pembrolizumab la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

***Protocoalele de chimioterapie asociate*** - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) ***sunt cele standard*** (ca doze şi ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8-12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
* Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
* Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
* Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

**1. CARCINOMUL UROTELIAL**

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

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

\**Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat*.

1. **Criterii de includere**
* vârsta ≥ 18 ani
* diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
* boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivata inoperabila.
* status de performanta ECOG 0 - 2
* pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezinta recidiva bolii in timpul sau in primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.
1. **Criterii de excludere**
* Hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți
* Sarcina sau alăptare

**Contraindicații relative**

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

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

1. **Tratament**

**Doza si mod de administrare**

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

*Durata tratamentului -* până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

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

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

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

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

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

* În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală
* În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
* În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.
* În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

**Monitorizarea tratamentului**:

**Evaluare pre-terapeutica**:

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

**Monitorizarea răspunsului la tratament si a toxicităţii**:

* Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare
1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**:
* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se recomanda repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arata progresia bolii si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – **in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
* Decizia medicului curant
* Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul
1. **Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

**Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

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

**Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

**Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

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

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

**Endocrinopatii mediate-imun**

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

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

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

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

**Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

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

**Reacţii asociate perfuziei**

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

**Alte reactii adverse mediate imun**: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. In functie de gradul de severitate al reactiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amanata si administrati corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie intrerupta definitiv in cazul recurentei oricarei reactii adverse de grad 3 mediata imun si in cazul oricarei reactii adverse de grad 4, mediata imun.

1. **Prescriptori**

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

**2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)**

**A. Indicatia terapeutica** (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

**I. Criterii de includere**:

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

**II. Criterii de excludere**:

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcina sau alaptare

***Contraindicații relative****:*

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

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

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

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

***Doza*:**

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

***Durata tratamentului*:**

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

***Modificarea dozei***:

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

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

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

***Pacienți vârstnici***

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Efecte secundare**

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

**VI.** **Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

**B. Indicație terapeutica** (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

1. **Criterii de includere**:
* Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
* Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic si imagistic
* Progresia bolii, in timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala „ALK pozitiva”), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.
1. **Criterii de excludere:**
* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcină

**Contraindicații relative\*:**

\* Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala*,* etc

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

1. **Tratament**

**Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:**

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

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

**Evaluare pre-terapeutica:**

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

**Durata tratamentului:**

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

**Modificarea dozei**:

**NU** se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

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

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

**Grupe speciale de pacienți:**

*Insuficienţă renală* - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Insuficienţă hepatica*: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient

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

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

*Statusul de performanţă:* Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

**IV**. **Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

**V.** **Efecte secundare**

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

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII**. **Prescriptori**

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

**C. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR

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

**I. Criterii de includere**:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.
5. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

**II. Criterii de excludere**:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.
4. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

***Contraindicații relative****:*

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

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

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei.
* Determinarea scorului PD-L1, statusul mutațional ALK, EGFR.
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

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

***Durata tratamentului*:**

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

***Modificarea dozei***:

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

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

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

***Pacienți vârstnici***

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Efecte secundare**

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

**VI.** **Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

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

**D. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecție completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu risc înalt de recurență, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitata de tratament de 1 an)

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

**I. Criterii de includere**:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIA de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT.

**II. Criterii de excludere**:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

***Contraindicații relative****:*

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

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

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor ce pot beneficia de intervenție chirurgicală radicală;
* Evaluarea eligibilității pentru administrarea tratamentului pe bază de săruri de platină;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

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

***Durata tratamentului*:**

* până la pierderea beneficiului clinic sau
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat sau
* până la 1 an.

oricare din situatii intervine prima.

***Modificarea dozei***:

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

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

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

***Pacienți vârstnici***

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

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

**V. Efecte secundare**

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

**VI.** **Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală

**3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)**

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

**Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

1. **Criterii de includere**:
* Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
* Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic
1. **Criterii de excludere**:
* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina

***Contraindicații relative***\*:

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

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

1. **Tratament:**

**Evaluare pre-terapeutica**:

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

**Doza si mod de administrare**:

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

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

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

**Modificarea dozei**:

**NU** se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

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

**Grupe speciale de pacienți**:

*Insuficiența renală:* nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Insuficiența hepatica*: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Copii şi adolescenţi*: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

*Pacienţi vârstnici*: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

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

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

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

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

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

**4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV** (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

1. **Criterii de includere**
	* vârstă peste 18 ani;
	* ECOG 0-1;
	* Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic si imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
	* Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 ≥1%.
2. **Criterii de excludere**
	* Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
	* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
	* Sarcina

**Contraindicații relative\*:**

\* Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala*,* etc

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

1. **Tratament**

**Evaluare pre-terapeutica**

* Evaluare imagistica prin care se arata stadiul avansat de boala
* Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
* Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

**Doza si mod de administrare:**

***Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg sau de 1200mg,*** administrat prin perfuzie intravenoasă, **urmată** de administrarea a ***nab-paclitaxel in doza de 100 mg/m2***. La fiecare **ciclu de 28 zile**, ***Atezolizumab*** trebuie administrat **la fiecare 14 zile pentru doza de 840mg, respectiv la fiecare 21 zile pentru doza de 1200mg**, iar ***nab-paclitaxel*** trebuie administrat **în zilele 1, 8 și 15**.

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

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

**Durata tratamentului**

Tratamentul se va administra pacienţilor până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, in cazul in care nu exista si progresie clinica (simptomatica).

1. **Monitorizarea tratamentului**
* Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora.
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.
1. **Efecte secundare**

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

1. **Întreruperea tratamentului**

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

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

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

**5.** **CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC)** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

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

**I. Criterii de includere**:

* vârsta ≥ 18 ani
* diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
* status de performanță ECOG –0-2
* pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale
* pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităţilor asociate sau pacienții cu HCC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală
* dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
* înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
* pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
* funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

**II. Criterii de excludere:**

* HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC
* pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
* ascita moderată sau severă
* istoric de encefalopatie hepatică
* coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfectați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
* metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab\*

\**După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab in asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale*.

1. **Tratament**

**Doza și mod de administrare:**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administreaza în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

**Durata tratamentului**

Tratamentul se continuă până la ***pierderea beneficiului clinic*** sau ***toxicitate inacceptabilă***. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei**:

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

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

**Grupe speciale de pacienți**:

*Insuficienţa renală:*

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

*Insuficienţa hepatică*:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

*Sarcina***:**

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

*Alăptarea***:**

Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

*Fertilitatea*

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.

**IV.** **Monitorizarea tratamentului**

* Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cat posibil la intervale de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
* Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
* Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant
1. **Efecte secundare**

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

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipatie, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmo-plantară.

**Reacții infuzionale**:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60-90min. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii infuzionale de grad 3 sau 4.

**Măsuri de precauţie specifice HCC**:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

**VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului
* Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.”

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

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

**A. Carcinom ovarian**

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

**2.a.** tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad

înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

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

**I. Criterii de includere**

* + - vârstă peste 18 ani;
		- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
		- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară
		- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
		- mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă **in cazul raspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicatia 2a)**
		- **confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de intretinere in asociere cu bevacizumab (indicatia 2b)**
		- boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidiva **(indicatia 1)**
		- obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina (**indicatiile 1 si 2a)** - criterii RECIST sau GCIG (CA125)
		- **obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina** **în combinație cu bevacizumab (indicatia 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)**
		- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**II. Criterii de excludere/întrerupere**

* persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepţia alopeciei **sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib**)
* sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
* tratament anterior cu inhibitori PARP – daca s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
* efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
* metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
* intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
* infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate
* hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
* sarcină sau alăptare

**III. Durata tratamentului**

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

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

**IV. Forma de administrare**

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

1. **în monoterapie**
2. **sau în asociere cu bevacizumab**

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

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

**V. Monitorizare:**

* imagistic prin examen CT/RMN
* hemoleucograma – lunar

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

* + utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A
	+ insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei< 30 ml/min)
	+ status de performanţă ECOG 2-4
	+ persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

**VII. Prescriptori:** Iniţierea 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 desemnaţi.

**B. Neoplasm mamar** (face obiectul unui contract cost-volum)

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

**2.**Olaparibum în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienții adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant.

**Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală**).

1. **Criterii de includere**
	1. Vârstă peste 18 ani;
	2. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
	3. Criterii particulare:
2. **neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic**
	* + Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
		+ Stadiu local avansat sau metastatic.
		+ Status triplu negativ (HR-/HER2-).
3. **neoplasm mamar în stadiu incipient**
* Neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant
* Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
* Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

***Nota***: pot beneficia de olaparib pacienții cu indicația terapeutica prevăzută la pct.b) care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

1. **Criterii de excludere/întrerupere**
	* Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
	* Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
	* Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
	* Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
	* Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
	* Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.
	* Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.
	* Sarcină sau alăptare.

**III. Durata tratamentului**

Tratamentul în monoterapie al **neoplasmului mamar în stadiu metastatic**

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

Tratament adjuvant monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin, în **neoplasmul mamar, în stadiu incipient**,:

* Se recomandă ca pacienții să fie tratați pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.
* **Doze și mod de administrare**

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

* **Monitorizare:**
	+ imagistic prin examen CT/RMN.
	+ hemoleucograma – lunar.
* **Situaţii particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:
	+ Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.
	+ Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
	+ Status de performanţă ECOG 2-4.
	+ Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).
* **Prescriptori:** Iniţierea 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 desemnaţi.

**C. Cancer de prostată**

**1.a.** Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

**1.b.** Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

**Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)**

1. **Criterii de includere**

**Pentru indicatia prevazuta la pct 1.a**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul
* cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou
* stadiu metastatic.
* mutație BRCA1/2 germinală si/sau somatica prezentă
* probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant.

**Pentru indicatia prevăzută la pct. 1.b**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-1
* cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei; sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC) cu condiția ca acesta să fi fost cu minim 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison.
* stadiu metastatic
* probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant

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

**II. Criterii de excludere/întrerupere**

* Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
* Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni\*
* Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
* Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni\*.
* Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.\*
* Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

\* Medicamentul poate fi inițiat in condiții de siguranță după aceste intervale

**III. Durata tratamentului**

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă. Tratamentul cu Olaparibum se continua conform indicatiei, atata timp cat exista beneficii clinice si nu apar toxicitati care sa duca la discontinuare.

**IV. Forma de administrare:**

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei ***doze zilnice totale de 600 mg***.

La nevoie doza poate fi redusă 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) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Pentru **indicația 1.b**, doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1000 mg dela momentul includerii acestei concentrații în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x2/zi).

Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

**V.** **Monitorizare**:

* imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.
* hemoleucograma si alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant– lunar.

*Nota*: pentru indicația 1.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum)

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

* Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderați ai izoenzimei CYP3A.
* Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
* Status de performanță mai mare decât ECOG 2.
* Persistența toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

**VII.** **Prescriptori**: Iniţierea 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 desemnaţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB**

**Date despre hemofilia A congenitală:**

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50-70%.

**Complicații ale hemofiliei:**

Expunerea la concentratele de factor VIII poate fi asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Frecventa inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienţii cu hemofilie A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacientii cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitari din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

**DCI EMICIZUMAB** este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

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

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficienţă congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A severa (deficienta

congenitala de factor VIII, FVIII<1%) care nu prezinta inhibitor de factor VIII.

3. Emicizumab este indicat ca tratamentul profilactic de rutina pentru episoadele de sangerare la pacientii cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezinta inhibitori de factor

VIII, avand forme moderate ale bolii (FVIII≥1% si ≤5%), cu fenotipul sangerarii sever.

**II. Criterii de includere**

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII**: pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
* care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
* care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).
1. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII**: pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
	* care nu prezintă inhibitori de FVIII, avand forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticați sau
	* care nu prezintă inhibitori de FVIII, avand forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, Lhistidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

**IV. Tratament**

**Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:**

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie.**

**Doze:**

***Doză de încărcare***:

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

***Doza de întreținere***:

1,5 mg/kg **o dată pe săptămână**, sau

3 mg/kg la **fiecare două săptămâni**, sau

6 mg/kg la **fiecare patru săptămâni**.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.

**Calcularea dozelor:**

***Doza*** (exprimată în mg) şi ***volumul*** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

* ***Doza de încărcare*** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:
* Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
* Urmată de o ***doză de întreţinere*** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:
* Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
* ***Volumul total*** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:
* Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentraţii de emicizumab (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie.

**Durata tratamentului:**

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

**Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:**

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:**

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecţiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

**V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab**

Pe baza studiilor preclinice, s-a precizat posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

**Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab**

|  |  |
| --- | --- |
| **Rezultate influenţate de emicizumab** | **Rezultate neinfluenţate de emicizumab** |
| * Timp de tromboplastină parţial activat (aPTT)
* Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII
* Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT
* Test pe baza aPTT de determinare a rezistenţei la proteina C activată (APC-R)
* Timp de coagulare activat (ACT)
 | * Teste Bethesda (susbstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII
* Timpul de trombină (TT)
* Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT
* Testele cromogenice cu reactivi bovini pentru FVIII
* Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)
* Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)
 |

**VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)**

**1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt*. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:

* **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90-120 μg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.
* **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab trebuie evitată, iar rFVIIa trebuie să fie prima opțiune pentru tratament.**
* Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.
* **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului cu expertiza in domeniu**, luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.
* **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă asigură eficiența hemostatică (în cazul pacienților cu titru mic de inhibitori) .**Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

**2. Pacienți cu hemofilie A severa f**ă**r**ă **inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienți.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab transforma fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt*.

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea trebuie să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (cu utilizarea de teste cromogenice de evaluare a FVIII).

**VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab**

Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

* Intervențiile chirurgicale trebuie să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator**.**
* Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
* Emicizumab în monoterapie – această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele recomandate de ghidurile internaționale pentru pacienții cu hemofilie supuși intervențiilor chirurgicale**.**
* Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII, la pacienții cu hemofilie fără inhibitori sau cu titru mic de inhibitori tratați aditional cu concentrat de FVIII sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
* **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților cu inhibitori trebuie să li se administreze factor rFVIIa , pre și post operator, conform ghidurilor internaționale, pentru a menține hemostaza în parametri~~i~~ de eficiență vizată~~.~~**
* Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate / mortalitate.

**VIII. Întreruperea tratamentului**

Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotica (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

**IX. Reluare tratament**

După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

**X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se deruleaza subprogramul P6.27 Boli Rare - medicamente incluse conditionat (unitati sanitare prin care se deruleaza si PNS hemofilie si talasemie).”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM**

1. **Indicația terapeutică**
	1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic** **rezistent la castrare** (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică
	2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)
2. **Criterii de includere**

**Indicația 1:**

* adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
* absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
* pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatica**, conform definițiilor de mai jos:
	+ **cancerul de prostată rezistent la castrare**, **non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un ***nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)*** asociat cu ***progresia biochimică****, adică* ***3 creșteri consecutive ale PSA*** *la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând* ***două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică)*** *și un* ***PSA> 2 ng / ml***\****.***
	+ **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat in trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN) prin ***timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni***; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

*\* Criteriul „****o valoare PSA >2ng/ml****”, din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.*

**Indicația 2:**

* adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
* cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
* pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)
1. **Criterii de excludere**
* hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* pacienți care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
* tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
* tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
* afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)\*;
* hipertensiune arterială necontrolată\*.
* antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)\*;

**Doar pentru indicația 1:**

* chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

**Doar pentru indicația 2:**

* ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;
* metastaze ganglionare și/sau viscerale în absența metastazelor osoase.

*\* medicul curant va aprecia daca prezenta acestor criterii poate fi ignorată, in cazurile in care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri si va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

1. **Tratament**

**Posologie**

Forma farmaceutica – comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare – cutie cu 120cp; comprimat filmat de 240 mg- cutie cu 30 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg sau un comprimat de 240 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

* Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
* La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
* Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
* Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
* Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥3 sau o eacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

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

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Xtandi, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfurilor.

**Categorii speciale de pacienți**

* ***Vârstnici:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
* ***Copii și adolescenți:*** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
* ***Insuficiență renală:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
* ***Insuficiență hepatică:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

**Atenționări speciale – riscul pentru apariția convulsiilor**

* Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii*. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienții care au prezentat convulsii.

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

**Monitorizarea tratamentului:**

**Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului\*:**

* hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
* analize de biochimie – la recomandarea medicului curant;
* PSA;
* evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
* evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
* evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii)*

**Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului\*:**

* hemoleucograma si analize biochimice la recomandarea medicului curant;
* testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
* PSA;
* evaluare imagistică periodica (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; IRM).

\* *medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient in parte*.

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:**

* progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).
* PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei in studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz in parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.
* decizia medicului sau a pacientului.
* toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.
1. **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.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM**

**I. Indicații** (fac obiectul unor contracte cost-volum)

1. În monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), netratați anterior cu un inhibitor al ALK.
2. În monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK) a caror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK.
3. În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

**II. Criterii de includere:**

* Pacienţi diagnosticați cu neoplasm bronho-pulomonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.
* Pacienţi diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată, netratați anterior **SAU** tratați cu o prima linie – alectinib sau ceritinib **SAU** tratați cu minim 2 linii anterioare de tratament – crizotinib si cel putin un alt inhibitor tirozin kinazic
* Vârsta > 18 ani
* ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere:**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi
* Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.
* Sarcina, alăptare

**IV. Tratament şi mod de administrare**

**Doze**

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

**Durata tratamentului**

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**Doze întârziate sau omise**

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

**Modificări ale dozei**

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

* Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
* A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului**

În afară de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecțiune oncologică în stadiu avansat (***hematologie, biochimie de rutina, evaluare imagistica***, etc), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, ca urmare a riscului de apariție a unor efecte secundare specifice:

* Profilul lipidic
* Amilaza / lipaza
* Glicemia
* EKG
* Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
* Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea sa fie efectuate la intervale cât mai scurte, apreciate ca fiind ***optime de către medicul curant*** (de exemplu: monitorizarea TA – la fiecare vizită medicală dar și acasă, analizele de sânge – lunar, EKG – la 1-3 luni, ecografia cordului la 3-6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesară evaluarea imagistică performantă (de obicei prin ex CT), efectuată la intervale de 2-4 luni.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
* Deteriorare simptomatică
* Toxicitate inacceptabilă
* Dorința pacientului

**VII. Prescriptori**: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

**I. Indicaţie** (face obiectul unui contract cost-volum)

Trastuzumab deruxtecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

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

**II. Criterii de includere**

* Vârstă peste 18 ani;
* Status de performanta ECOG 0-2;
* Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

**III. Criterii de excludere/contraindicații**

* Sarcină/alăptare;
* Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Boala pulmonară interstițială/pneumonită
* Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic – la aprecierea medicului curant)

**IV. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

*Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab deruxtecan. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 0,5 mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

*Neutropenie*

În studiile clinice cu Trastuzumab deruxtecan au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab deruxtecan.

*Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng*

Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile antiHER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

*Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă*

Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumab deruxtecan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10-20%) a expunerilor la trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumab deruxtecan poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețeală în timpul tratamentului cu trastuzumab deruxtecan.

**V. Schema terapeutică:**

Doza recomandată de trastuzumab deruxtecan este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumab deruxtecan pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

Premedicație

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab deruxtecan, conform recomandarilor din RCP.

Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

1. Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

* BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):
* Se întrerupe administrarea trastuzumab deruxtecan până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:
* dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza.
* dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel
* Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită
* BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)
* Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită

2. Neutropenie

* Gradul 3 (sub 1,0-0,5 × 109 /l)
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
* Gradul 4 (sub 0,5 × 109 /l)
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin.
* Se va reduce doza cu un nivel.

3. Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × 109 /l și temperatură mai mare

de 38,3 °C sau temperatură susținută de 38 °C sau mai mare, timp de peste o oră.

* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare.
* Se va reduce doza cu un nivel.

4. Fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută

* FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

* FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%:
* Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.
* FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.
* FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%:
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică:
* Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

**VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

* la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
* sarcina/alăptare;
* reactii adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)
* decizia medicului oncolog curant
* decizia/decesul pacientului

**VII. Monitorizare:**

* Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
* Evaluare imagistică periodică conform cu practica curenta

**VIII. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND**

* + 1. **HEMOFILIA A şi B**

**DATE GENERALE**

Hemofilia este o afecţiune hemoragică:

* congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
* dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

* forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
* forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
* forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%. Aici se incadrează și persoanele de sex feminine carrier (purtătoare ale genei patologice, demonstrata prin IS-PCR, NGS sau secventiere Sanger) cu concentrație plasmatică de factor VIII sau IX sub nivelul fiziologic.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

|  |
| --- |
|  Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare |
| Severitatea Hemofiliei(nivelul factorului VIII/IX în procente) | Caracteristicile sângerării |
| Severă(F VIII/IX < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată |
| Moderată(F VIII/IX 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale |
| Uşoară(F VIII/IX 5 - 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale |

|  |
| --- |
| Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare |
| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |
| Hemartroze | 70 – 80 |
| Hemoragii musculare | 10 – 20 |
| Alte hemoragii majore  | 5 – 10 |
| Hemoragii SNC  | < 5 |

În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).

|  |
| --- |
| Tabel nr. 3 Sediul hemoragiilor severe si/sau cu risc vital |
| - Articulaţii | - Cerebrale (SNC) |
| - Musculatura şi ţesuturile moi | - Gastrointestinale (GI) |
| - Bucale/nazale/intestinale | - Gât/faringe |
| - Hematurie | - Traumatisme severe |

**PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE**

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

* + - * anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
			* diagnostic activ la copiii de sex masculin sau feminin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
			* circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale

Explorări vizând suspiciunea de hemofilie

* + - * timp parţial de tromboplastină activata (TPTA)
			* timp de consum de protrombină
			* timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)
			* corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu

|  |
| --- |
| Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening |
| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de sângerare | Nr. Trombocite |
| Normal  | Normal  | Normal  | Normal  | Normal |
| Hemofilie A sau B | Normal  | Prelungit  | Normal  | Normal |
| Boala von Willebrand  | Normal  | Normal sau prelungit | Normal sau prelungit | Normal sau redus |
| Defect de trombocite  | Normal  | Normal  | Normal sau prelungit | Normal sau redus |

Test de confirmare diagnostică

* determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică
* pentru persoanele de sex feminin purtatoare carrier (purtătoare a genei patologice), diagnosticul este completat prin IS-PCR, NGS sau secventiere Sanger; precum si determinarea concentratiei plasmatice a factorului VIII/IX – prin metoda coagulometrica sau cromogenica la care nivelul plasmatic al F VIII sau IX este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice.

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

* determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

* determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda,la care se pot asocia la nevoie testele de farmacocinetica - testul de recovery şi timpul de înjumătăţire a FVIII şi FIX

**A. TRATAMENTUL PROFILACTIC CONTINUU IN HEMOFILIA FARA INHIBITORI**

**Definiţii:**

* Profilaxie primară continuă: tratament continuu (săptămâni/an) regulat iniţiat înainte de apariţia afectării articulare, sau înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\*)  dupa implinirea varstei de 1 an sau inainte, daca au existat episoade de sangerare severe sau cu risc vital.
* Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\*) dar înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic.
* Profilaxie terţiară: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr.

*Tratamentul continuu*: definit ca intenţia de tratament pentru 45 de săptămâni pe an pentru toata viata şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an.

**Obiective**

Prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

**Criterii de includere**

Toate persoanele cu hemofilie cu forme severe sau moderate cu fenotip sever\* (documentata cel putin clinic), indiferent de varstă si sex

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* fenotip sever = cel puţin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic

**Tratament**

* Hemofilia A:
* Tratament substitutiv cu concentrate de Factor VIII de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate cu timp de injumătățire standard-SHL = standard half life și cu timp de injumătățire prelungit–EHL = “extended half life”),
* Tratament non-substitutiv cu produse care mimeaza activitatea factorilor de coagulare sau care restabilesc balanta coagularii
* preparate eliberate din farmaciile cu circuit inchis ale unitaților sanitare prin care se derulează programul național.
* Hemofilia B:
* Tratament substitutiv cu concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante ( preparate tip SHL si EHL);
* Tratment non-substitutiv cu produse care restabilesc balanta coagularii (in momentul aprobarii acestora de catre ANMDMR si includerea in rambursare)
* preparate eliberate din farmaciile cu circuit inchis ale unitatilor sanitare prin care se derulează programul national)

Doze:

* Hemofilia A:
* Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FVIII de coagulare uzual 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza iv, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare si se vor ajusta la recomandarea medicului curant, in functie de evolutia fiecarui pacient, de valorile de farmacocinetica, raspunsul individual, complianta, cat de “activ fizic” este pacientul, astfel incat sa se obtina o profilaxie adecvata si eficienta (obiectivul este de zero sangerari). Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandarilor din prospectul medicamentului sau cu o alta frecventa stabilita de medicul curant in functie de evolutia fiecarui pacient, de valorile de farmacocinetica, raspunsul individual, complianta, cat de “activ fizic” este pacientul, astfel incat sa se obtina o profilaxie adecvata si eficienta (obiectivul este de zero sangerari). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecventei administrarilor de concentrate de F VIII fata de produsele standard la aceleasi doze, sau cu aceeasi frecventa dar obtinand trough level mai mare, cu o protectie mai buna.
* Tratamentul non-substitutiv: actual aprobarea ANMDMR pentru Emicizumab (anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulina G4 – IgG4- cu structura de anticorp bispecific, care se leaga simultan de F IX activat si de F X, reconstituind astfel functia F VIII deficitar = tratament de tip “mimetic” in cadrul coagularii). Se va administra conform prospectului (Perioada de incarcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe saptamana timp de 4 saptamani consecutiv, urmata de perioada de intretinere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare saptamanal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 saptamani sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 saptamani. In functie de evolutia pacientului, se poate schimba varianta, astfel incat sa fie cea mai adecvata pacientului. Detalii in Protocolul terapeutic corespunzator cod B02BX06)
* Hemofilia B:
* Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FIX de coagulare uzual 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient. . Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare si se vor ajusta la recomandarea medicului curant, in functie de evolutia fiecarui pacient, de valorile de farmacocinetica, raspunsul individual, complianta, cat de “activ fizic” este pacientul, astfel incat sa se obtina o profilaxie adecvata si eficienta (obiectivul este de zero sangerari).; Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandarilor din prospectul medicamentului sau cu o alta frecventa stabilita de medicul curant in functie de evolutia fiecarui pacient, de valorile de farmacocinetica, raspunsul individual, complianta, cat de “activ fizic” este pacientul, astfel incat sa se obtina o profilaxie adecvata si eficienta (obiectivul este de zero sangerari). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecventei administrarilor de concentrate de F IX fata de produsele standard la aceleasi doze, sau cu aceeasi frecventa dar obtinand trough level mai mare, cu o protectie mai buna).

Mod de administrare:. produsele de tip concentrate de factori de coagulare, se administreaza intravenos. La iniţiere şi la vârste foarte mici profilaxia se incepe cu doze mai mici şi la intervale stabilite de medicul curant, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient (a se vedea recomandarile de prescriptie). Produsul de tip non-subtitutiv (emicizumab) se administrează subcutanat (a se vedea protocolul terapeutic cod B02BX06), dozele neputand fi modificate.

**Monitorizarea tratamentului**

* Monitorizarea clinică, anamnestica (inclusiv documente medicale) şi paraclinică (teste de coagulare) la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular, completata la nevoie cu evaluare imagistica.
* Monitorizarea trebuie sa aibă in vedere controlul personalizat al profilaxiei, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, in general concentrația minima recomandata plasmatică a factorului de coagulare VIII / IX inainte de fiecare administrare sa fie de 3-5%, care insa poate fi modificata (frecvent in sensul cresterii) la decizia medicului curant. Pentru terapia non-substitutiva, monitorizarea se va efectua in functie de dozarea sanguina a cantitatii de emicizumab (conform datelor prezentate de producator).
* Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII si IX, după cum urmează:
* la copii, la iniţierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere şi apoi de cel puţin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puţin o dată pe an, înainte de intervenţii chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor şi după substituţii masive, la cei cu mutaţii favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical.

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL si emicizumabului! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reactii adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament
			* Modificarea protocolului individual la pacienţii care necesită doze şi ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic)
			* Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.
			* Reducerea frecventei administrarilor
			* Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la terapia substitutiva la cea non-substitutiva
			* Dezvoltarea unui pat venos adecvat pentru administrarea intravenoasa, cu schimbarea de la terapia non-substitutiva la cea substitutiva

**B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ**

**Definiţie**:

Profilaxia intermitentă (periodică): consta din tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp limitata, in functie de fiecare situatie, individualizata fiecarui pacient, stabilita de medicul curant.

**Obiective:**

Prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

**Criterii de includere**

Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă, sex si forma de severitate (inclusiv persoanele de sex feminin purtatoare):

* pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.
* în caz de articulaţii ţintă
* în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanţă/concediu)
* prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potenţial sever sau cu risc vital
* pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară
* alte situatii decat cele de mai sus, pentru care exista recomandarea medicului currant

In timpul sarcinii:

* Nivelul F VIII poate creste semnificativ si se poate chiar normaliza in trimestrul III
* Nivelul F IX nu se modifica semnificativ
* Atentie! – chiar la valori ale F VIII / IX > 50% in trimestrul III, pot apare sangerari intrapartum
* Femeile purtatoare gravide trebuie monitorizate in trimestrul III de sarcina, indiferent de nivelul plasmatic de baza al F VIII / IX (scazut sau normal), in vederea evaluarii riscului de sangerare intra- si post-partum. Pentru reducerea acestui risc, nivelul plasmatic al F VIII / IX trebuie mentinut constant > 50% (UI/dL) antepartum (in functie de fiecare situatie), intrapartum si post-partum cel putin 3 zile pentru nasterea vaginala si cel putin 5 zile pentru nasterea prin operatie cezariana, astfel ca schema profilactica (doza, frecventa, perioada de administrare) va fi stabilita de medicul curant si in echipa multidisciplinara cu medicul obstetrician. Ulterior tratamentul profilactic va fi continuat individualizat, avand in vedere faptul ca exista risc de sangerare pana la 60 de zile post-partum, nivelul F VIII / IX scazand rapid, cu revenire la valorile initiale anterioare sarcinii in 7 – 10 zile post-partum.
* Managementul acestor paciente va fi facut numai impreuna cu un hematolog cu mare experienta in gestionarea starilor protrombotice specifice sarcinii si perioadei post-partum.

**Tratament**

Substituţia se face adaptat fiecarei situatii cu:

* Concentrate de FVIII de tip SHL sau EHL în hemofilia A ; preparate eliberate din farmaciile cu circuit inchis ale unitatilor sanitare prin care se derulează programul national.
* Concentrate de FIX de tip SHL sau EHL în hemofilia B; preparate eliberate din farmaciile cu circuit inchisale unitatilor sanitare prin care se derulează programul national.

**Monitorizarea tratamentului**

* Monitorizarea periodica clinică, anamnestica (inclusiv documente medicale) şi paraclinică (teste de coagulare) a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular, completata la nevoie cu evaluare imagistica.
* Monitorizarea cu atentie, prin examinare clinica si cu testele adecvate de laborator, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, in general concentrația minima recomandata plasmatică a factorului de coagulare VIII / IX inainte de fiecare administrare sa fie de 3-5%, care insa poate fi modificata (frecvent in sensul cresterii) la decizia medicului currant.
* Monitorizarea cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru decelarea anticorpilor inhibitori anti F VIII si IX

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reactii adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament
			* Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

**C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

**Obiective:**

Oprirea evenimentului hemoragic instalat

**Criterii de includere**

* Pacienţi de ambele sexe, cu hemofilie congenitală fără inhibitori (inclusiv persoanele purtatoare) , cu episod hemoragic,
* Vârsta: orice grupă de vârstă
* Orice grad de severitate

**Tratament**

Produse:

* Hemofilia A: Concentrat de Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;.
* Hemofilia B: Concentrat de Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Doza, frecventa şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

* Pentru pacientii care urmeaza tratament profilactic substitutiv cu un anumit produs, este de preferat a se administra acelasi produs de concentrat de F VIII sau IX si pentru sangerare
* Pentru pacientii cu Hemofilie A care urmeaza tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab, se vor utiliza pentru episoadele de sangerare concentrate de F VIII recomandate de medicul curant, care va stabili dozele si frecventa administrarilor, fara a se intrerupe administrarea de Emicizumab.

**Hemofilia A:**

Doze:

* Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
* 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
* Astfel, doza necesară per o administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
* Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

|  |
| --- |
| Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic |
| Gravitatea hemoragiei | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
| Hemartroze, sau hemoragii dentare | 20 -– 40 | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6-8-12 - 24 ore până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Hemoragii musculare extinse sau compresive / complicate | 30 -– 60 | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6 – 8 - 12 - 24 ore până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Hemoragii care pun viaţa în pericol (ex: cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal etc) | 60 - 100 - iniţial50 -– întreţinere | Se administrează injecţii repetate la fiecare 4 – 6 – 8 - 12 - 24 de ore până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |

**Hemofilia B:**

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu aproximativ 1 %.

* Astfel, doza necesară per o administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
* Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

|  |
| --- |
| Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic |
| Gravitatea hemoragiei | Nivel necesar de factor IX(% sau în UI/dl) | Frecvenţa administrării(ore)/Durata terapiei (zile) |
| Hemartroză, sângerare dentara | 20 -– 40 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv / complicat | 30 -– 60 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Hemoragii ameninţătoare de viaţă | 60 -– 100 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 6 - 8 – 12 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Evaluarea răspunsului la tratament
			* Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi / sau a statusului articular
			* Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII sau IX.

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL si a Emicizumabului! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reactii adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
			* Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

**D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

**Obiective:**

Asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice

**Criterii de includere**

Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, indiferent de vârstă, forma si sex (inclusiv persoanele de sex feminin purtatoare) care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.

|  |
| --- |
| Tabel nr. 7 - Definiţia invazivităţii intervenţiei |
| Minore  | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple. |
| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală şi/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri:- abordarea chirurgicală a unei cavităţi- traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater)- deschiderea unui strat de fascie- excizarea unui organ / tesut- modificarea anatomiei normale viscerale- alte situatii |

**Tratament**

Produse:

Hemofilia A:

* La persoanele care nu efectueaza tratament profilactic, se vor utiliza concentrate de F VIII derivate plasmatic sau recombinate, de tip SHL sau EHL
* La persoanele care urmeaza tratament profilactic substitutiv cu un anumit concentrate de F VIII, se recomanda pentru efectuarea interventiei chirurgicale utilizarea aceluiasi produs
* La persoanele care urmeaza tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab, nu se intrerupe administrarea acestuia, si se vor utiliza suplimentar concentrate de F VIII conform recomandarilor medicului curant. Pentru interventiile chirurgicale minore, este posibil sa nu fie nevoie de aceasta suplimentare (va fi decizia medicului curant).

Hemofilia B: Concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinate SHL sau EHL.

**Hemofilia A:**

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate, frecventa şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)

* Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
* 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
* Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
* Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

|  |
| --- |
| Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală |
| Tipul de intervenţieChirurgicală | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar(% sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
| MinoreIncluzând extracţiile dentare | 30 - 60(pre, intra şi postoperator) | Se administrează injecţii repetate uzual la fiecare 12 ore (), până când se obţine cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificata in functie de fiecare situatie. |
| Majore | 80 - 100(pre, intra şi post operator) | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6 -- 8 - 12 ore () cu menţinerea nivelului plasmatic de 100 – 150 % initial, apoi ca intretinere 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, timp de cel puţin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 50 - 60% (UI/dl) pana la vindecare. Schema poate fi modificata in functie de fiecare situatie. |

**Hemofilia B:**

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu aprox 0,9.

* Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
* Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

|  |
| --- |
| Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale |
| Tipul de intervenţieChirurgicală | Nivelul plasmatic de factor IX necesar(% sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
| Minore, inclusiv extracţia dentară | 30 - 60(pre, intra şi postoperator) | Se administrează injecţii repetate la intervale de 12 - 24 ore până se obţine cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificata in functie de fiecare situatie. |
| Majore | 80 - 100(pre, intra şi post operator) | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6 - 8 – 12 - 24 ore cu menţinerea nivelului plasmatic initial de 100 – 150%, apoi ca intretinere de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, timp de cel putin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru menţinerea unei activităţi a F IX de 50%- 60% pana la vindecare. Schema poate fi modificata in functie de fiecare situatie. |

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Evaluarea orientativa a eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
			* monitorizarea orientativa / estimativa a pierderilor de sânge intra - şi postoperatorii
			* monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică sau la nevoie a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX.
			* monitorizare cu atenţie, prin examinarea clinica si teste de laborator a evolutiei pacientului si pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL si a Emicizumabului! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

|  |
| --- |
| Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării orientative a eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale |
| Tipul de răspuns | Definiţia răspunsului |
| Excelent | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie |
|  | - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate |
|  | - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie |
| Bun | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferenţa este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic |
|  | • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate |
|  | • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie |
| Satisfăcător | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie şi este nevoie de tratament adiţional: |
|  | • doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate |
|  | • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare faţă de pacientul fără hemofilie |
| Prost/Fără răspuns | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este substanţial semnificativ crescută (> 50%) faţă de pacientul fără hemofilie şi care nu este explicată de existenţa unei afecţiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia |
|  | • hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI datorită sângerărilor |
|  | Sau |
|  | • creştere substanţială a necesarului de transfuzii de > 2 ori faţă de necesarul anticipat |

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reactii adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
			* Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

**PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI**

**Definiţia afecţiunii**

* + - * Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori > 0,6 UB/ml ; este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde (partial sau total) la tratamentul cu factori de coagulare conform estimarilor.
			* Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate si uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B
			* Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns
* Titru înalt (high responder) > 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic\* la FVIII / IX
* Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII / IX (Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispare spontan)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* În absenţa expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul creşte în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic

**Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori**

* + - * Determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda si la nevoie, se poate asocia testul recovery
			* Ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:
* o dată la 5 administrări - până la 20 de zile de expuneri (exposure day -ED)
* o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs
* cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs
* apoi, cel puţin annual
* ulterior, ori de cate ori este nevoie (vezi monitorizare tartament punctul A)

**E. TRATAMENTUL ON DEMAND**

**Scopul**

Oprirea sângerării

**Alegerea atitudinii terapeutice** depinde de:

* + - * gradul de severitate al sângerării
			* titrul inhibitorilor
			* responsivitatea anamnestică precedentă

**Produse utilizate: indiferent daca pacientul se afla sub tratament profilactic cu concentrate de factori de coagulare sau sub tratament non-substitutiv cu Emicizumab**

* + - * Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) -atentie la riscurile mentionate mai jos la hemofilia A, pct.2;
			* Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).

***Hemofilia A***

1. *Pentru pacientii care nu urmeaza profilaxie non-substitutiva cu Emicizumab:*

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

* + - * prima intenţie: FVIII/ 75 - 100 U/kg greutate corporală/ administrare
			* dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":
			* rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar
			* concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

*Pacienţii cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

* + - * rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
			* concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
1. *Pentru pacientii care urmeaza profilaxie non-substitutiva cu Emicizumab (atentie, nu se intrerupe tratamentul cu Emicizumab!)*

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

* + - * prima intenţie: concentrate de FVIII in concentratii adecvate, la recomandarea medicului curant
			* dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":
			* rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar
			* concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administreaza doar daca exista RA (reacti adverse) la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorita riscului de tromboza sau trombembolism in asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

*Pacienţii cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

* + - * rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
			* concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administreaza doar daca exista RA la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorita riscului de tromboza sau trombembolism in asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

***Hemofilia B (fara tratament non-substitutiv):***

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

* + - * prima intenţie: concentrate de F IX: 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare
			* dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar
			* concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

*Pacienţii cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

* + - * rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
			* concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul aparitiei sindromului nefrotic asociat concentratelor cu conţinut de FIX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENŢIE!!!

În cazul ineficienţei unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt! Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate,in regim secvential, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.

Eficienţa medicaţiei de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, hematolog sau pediatru sau cardiolog ). In acelasi timp, este important ca pe langa examenul fizic efectuat cel putin o data pe zi, in cazul accidentelor trombotice, in spitalul unde este internat pacientul sa existe si posibilitatea efectuarii investigatiilor pentru CID sau tromboza.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
			* Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de accidente trombotice sau tromboembolice
			* Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, TGA, TEG, concentratie plasmatica a F VIII sau IX (cu reactivi adecvati conform recomandarilor producatorului). Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL si a Emicizumabului! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta! Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori (indiferent daca se afla sau nu sub tratament profilactic cu Emicizumab) nu se coreleaza si nu reflecta intotdeauna evolutia clinica si statusul coagularii!
			* Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
			* Monitorizarea cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori (in special pentru cazurile cu titru mic de inhibitori).

**Criterii de schimbare a produsului:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse

In caz de:

* Coagulare intravasculară diseminată
* Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie –
* se va reevalua cazul, in functie de situatie, se va asocia tratament anticoagulant si se va reface schema hemostatica cu un alt produs, particular fiecarui pacient.

**F. TRATAMENTUL DE INDUCERE A TOLERANTEI IMUNE (ITI)**

Inducerea toleranţei imune este standardul de abordare si atitudinea terapeutica de prima intentie al hemofiliei cu inhibitori ; este un obiectiv cu rezultat vizat pe termen lung

**Indicaţii:**

ITI se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul acestora! Durata de la aparitie, titrul maxim de inhibitori, precum si valoarea acestora la initierea ITI influenteaza rata de success al ITI. . Recomandăm pacienții de orice varsta, cooperanti sau din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată.

După administrarea de FIX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.

**Tratament**

Exista mai multe regimuri terapeutice: cu doze mari de 200 – 300 UI/kg/zi , cu doze joase de 35-45 UI/kg/zi, zilnic.

*Schemele cu doze mici* pentru cazurile cu titru mare *de inhibitori se asociaza obligatoriu cu medicatie imunosupresoare (exemplu: corticoterapie, Rituximab, Ciclofosfamida, Ciclosporina A etc), cu RA severe pe termen lung, de aceea recomandam schema cu doze mari.*

**Produse utilizate**:

* Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau cu produse cu FVIII care conţin şi Factor von Willebrand

**Doze** ( pentru regimul cu doze mari cu rezultate optime ):

* pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecventa in functie de tipul produsului SHL sau EHL pentru pacienţii cu titru mare (> 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic sau cu o alta frecventa in functie de tipul produsului SHL sau EHL

**Durata:** cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1 - 1,5 ani. Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene.

ATENŢIE!!!

Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare, fiind esentiala asigurarea unui abord venos corespunzator (periferic sau central).

**Monitorizare**

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:

* dinamica inhibitorilor
* testul de recovery
* timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX.

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):

* Succesul total al ITI este definit prin:
* titrul inhibitorului sub 0,6 BU,
* indicele de recovery al FVIII depăşeşte 66%,
* timpul de înjumătăţire al FVIII depăşeşte 6 ore dupa o perioada de eliminare de 72 de ore.
* Succesul parţial al ITI dacă:
* titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
* indicele de recuperare a FVIII nu depăşeşte 66%,
* timpul de înjumătăţire al FVIII nu depăşeşte 6 ore,
* există răspuns clinic la administrarea FVIII,
* titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 2 ani.

* in cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI daca : perioada necesara succesului tratamentului ITI variaza foarte mult, de la cateva luni pana la cel putin 2 ani.

* daca anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creşterea dozei.
* preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (FVIII/FVW).
* se poate încerca administrarea de imunomodulatoare rituximab )

**G. PROFILAXIA IN HEMOFILIA CONGENITALA CU INHIBITORI**

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora. De aceea se recomanda tratamentul de preventie a accidentelor hemoragice.

**Obiective:**

Prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori

**Criterii de includere:**

Persoane de orice vârstă si sex cu hemofilie cu inhibitori

Tratament

Profilaxia intermitenta se adreseaza pacientilor care au dezvoltat inhibitori, in anumite situatii, indiferent daca beneficiaza sau nu de profilaxie continua cu medicatie de tip by-pass, pe perioade mai mici de 52 de saptamani/an, cu doza, frecventa si durata de timp la recomandarea medicului curant, folosind urmatoarele produse:

* APCC: 50-100 U/kg/administrare
* rFVIIa: 90-180 μg/kg/administrare

*Profilaxia continua pe termen lung*

La pacientii cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) se efectueaza cu:

* concentrate de F VIII / IX: 50 – 200 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecventa, in functie de tipul produsului SHL sau EHL, daca este Hemofilie A / B
* Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de incarcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe saptamana timp de 4 saptamani consecutiv, urmata de perioada de intretinere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare saptamanal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 saptamani sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 saptamani. In functie de evolutia pacientului, se poate schimba varianta, astfel incat sa fie cea mai adecvata pacientului. Detalii in Protocolul terapeutic corespunzator cod B02BX06). Se recomanda in special pacientilor cu abord venos dificil sau imposibil.

La pacientii cu titru mare (> 5 UB) se efectuează cu:

* APCC pentru ambele tipuri de hemofilie A si B :

 **Doze APCC:**

* Iniţial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni
* Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.
* Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

* + răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.
	+ răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:
	+ satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă
	+ parţial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obţine un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe şi se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

In situatia eșecului tratamentului cu APCC, a aparitiei reactiilor adverse se recomanda rFVII a

● Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de incarcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe saptamana timp de 4 saptamani consecutiv, urmata de perioada de intretinere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare saptamanal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 saptamani sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 saptamani. In functie de evolutia pacientului, se poate schimba varianta, astfel incat sa fie cea mai adecvata pacientului. Detalii in Protocolul terapeutic corespunzator cod B02BX06). Se recomanda in special pacientilor cu hemofilie cu inhibitori cu abord venos dificil sau imposibil sau raspuns nesatisfacator la terapia cu agenti de tip bypass.

● rFVIIa in cazul in care exista reactii adverse sau ineficienta tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecventa recomandata de medicul curant, schema fiind individualizata fiecarui pacient.

*Profilaxia în timpul inducerii toleranţei imune*

**Criterii de includere:**

Pacienţi în protocol ITI

APCC: acelasi protocol recomandat la profilaxia continua pe termen lung, mai-sus mentionat

rFVIIa in cazul in care exista reactii adverse sau ineficienta tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecventa recomandata de medicul curant, schema fiind individualizata fiecarui pacient.

Se va evalua:

* Indicele de recovery al FVIII care trebuie monitorizat atunci când titrul de inhibitori scade la 10 BU.
* În cazul unei evoluții favorabile (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX > 6 ore) terapia profilactica de tip bypass poate fi întreruptă.

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
			* Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, TGA. Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori nu se coreleaza si nu reflecta intotdeauna evolutia clinica si statusul coagularii!)
			* Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse
			* Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass
			* Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la produse tip SHL la tip EHL, sau schimbare de la terapia substitutiva la cea non-substitutiva
			* Dezvoltarea unui pat venos adecvat pentru administrarea intravenoasa, cu schimbarea de la terapia non-substitutiva la cea substitutiva

In caz de:

* + - * Coagulare intravasculară diseminată
			* Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
* Se va reevalua cazul, in functie de situatie se va asocia tratament anticoagulant si se va reface schema hemostatica cu un alt produs, particular fiecarui pacient.

**H. TRATAMENTUL DE SUBSTITUTIE LA PERSOANELE CU HEMOFILIE CU INHIBITORI IN CAZUL INTERVENTIILOR CHIRURGICALE**

**Obiective:**

Asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale si ortopedice **Criterii de includere:** pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenţii chirurgicale si ortopedice

**Tratament**

*Produse*:

*Pentru pacientii cu titru mic de inhibitori (< 5 UB)* la care este eficient tratamentul substitutiv cu concentrate de F VIII / IX, indiferent daca se afla sau nu sub tratament profilactic cu Emicizumab (pentru hemofilia A) se vor respecta indicatiile de la punctul D (tabel nr. 8, 9 si 10, precum si monitorizarea si criteriile de schimbare a produsului), conform indicatiilor medicului curant si fara a se intrerupe tratamentul cu Emicizumab. Pentru interventiile chirurgicale minore, la pacientii sub tratament profilactic cu Emicizumab, este posibil sa nu fie nevoie de aceasta suplimentare (va fi decizia medicului curant).

* + - * Pentru pacientii cu hemofilie cu inhibitori in titru mic (< 5 UB) dar neresponsivi la tratamentul cu concentrate de factori de coagulare VIII / IX sau cu raspuns anamnestic sau cu inhibitori in titru mare (> 5 UB), care nu se afla sub tratament profilactic cu Emicizumab, se pot folosi: Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandarilor de mai jos;.
			* Pentru pacientii cu hemofilie A cu inhibitori cu titru mare sau titru mic cu raspuns anamnestic, dar care se afla sub tratament profilactic cu Emicizumab, se poate folosi doar Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandarilor de mai jos, fara a se intrerupe administrarea Emicizumab;
			* Pentru pacientii cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori sau titru mic cu raspuns anamnestic, se pot folosi: Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandarilor de mai jos;

*Doze:*

* Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

*Mod de administrare*: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.

* Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.

În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.

*Mod de administrare*: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
			* Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;
			* Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi / sau a statusului articular; Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentratiei plasmatice a F VIII / IX); Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL si a Emicizumabului! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta! Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori nu se coreleaza si nu reflecta intotdeauna evolutia clinica si statusul coagularii!)
			* Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

**Criterii de schimbare a produsului**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse
			* Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass
			* Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB
			* In caz de:
			* Coagulare intravasculară diseminată
			* Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
* Se va reevalua cazul, in functie de situatie se va asocia tratament anticoagulant si se va reface schema hemostatica cu un alt produs, particular fiecarui pacient.
1. **HEMOFILIA DOBÂNDITĂ**

**Definiţie**

Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.

**Incidenţa**

* + - * 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori
			* 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave
			* 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală
			* 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)
			* 50% din cazuri sunt idiopatice

**Tablou clinic**

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.

Conform convenţiilor internaţionale:

* un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU
* un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU

**Tratament**

**Obiective si scheme terapeutice**:

Oprirea sângerării:

* Pentru Pacienţii cu titru mare (> 5 UB) şi cu hemoragii indiferent de gravitate si localizare , se recomandă administrarea urmatoarelor produse:
* rFVIIa (pentru pacientii cu autoanticorpi inhibitori impotriva Factorilor VIII, IX, Von Willebrand, indiferent de varsta) : 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, cel putin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
* concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru pacientii cu autoanticorpi inhibitori impotriva Factorilor VIII, IX, indiferent de varsta): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore cel putin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
* Susoctocog Alfa (pentru pacientii cu autoanticorpi inhibitori impotriva Factorilor VIII, de varsta adulta): Doza initiala este de 200 U/kg administrata intravenos cu o rata de 1-2 mL/min si se continua cu doze, frecvenţa (la interval de 4 – 12 ore) si pe o durata de timp in functie de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorita a factorului VIII si menţinerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol si protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) şi de răspunsul clinic obţinut. Este recomandat ca activitatea plasmatica a F VIII sa nu depaseasca valoarea de 200%. Administrarea se continua pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatica a factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatica a factorului VIII se determina imediat înainte şi la 30 de minute după administrarea dozelor ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).
* Pentru pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii indiferent de gravitate si localizare, se recomanda urmatoarele produse: initial concentrate de FVIII/FIX/VW derivate plasmatic sau recombinate, alegând una dintre următoarele variante:
* Daca se utilizeaza produsele clasice derivate plasmatic sau recombinate de tip SHL sau EHL, indiferent de varsta:
	+ - * Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT iniţial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puţin 2 - 3 zile.
			* Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi minime plasmatice a FVIII/FIX/VW de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 4 - 6 - 8 – 12 – 24 de ore în bolusuri cu doza minima de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor FVIII/IX/VW.
			* Dozele si frecventa administrarilor vor fi recomandate in functie de activitatea dorita a factorului VIII/IX/VW si menţinerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol
* Daca se utilizeaza concentrat recombinant de F VIII secventa porcina doar pentru anticorpii inhibitori anti F VIII si varsta adulta:
	+ - * Susoctocog Alfa (pentru pacientii cu autoanticorpi inhibitori impotriva Factorilor VIII, de varsta adulta): Doza initiala este de 200 U/kg administrata intravenos cu o rata de 1-2 mL/min si se continua cu doze, frecvenţa (la interval de 4 – 12 ore) si pe o durata de timp in functie de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorita a factorului VIII si menţinerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol si protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) şi de răspunsul clinic obţinut. Este recomandat ca activitatea plasmatica a F VIII sa nu depaseasca valoarea de 200%. Administrarea se continua pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatica a factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatica a factorului VIII se determina imediat înainte şi la 30 de minute după administrarea dozele ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).
* Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX/VW nu este eficient, se va trece la produse de tip agent by-pass:
	+ - * rFVIIa (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX si VW): 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, cel putin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
			* concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore cel putin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori este un obiectiv important .

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, Imunoglobulina, Rituximab etc), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecţiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
			* Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;
			* Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice. Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentratiei plasmatice a F VIII / IX / VW); Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX in cazul utilizarii produselor EHL si a Susoctocog Alfa! Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta! Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori nu se coreleaza si nu reflecta intotdeauna evolutia clinica si statusul coagularii!)
			* Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

**Criterii de schimbare a produsului**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse
			* Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de tip by-pass
			* Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB
			* Apariţia anticorpilor inhibitori faţă de factorul VIII secventa porcina si lipsa eficacitaţii.

In caz de:

* + - * Coagulare intravasculară diseminată
			* Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
* Se va reevalua cazul, in functie de situatie se va asocia tratament anticoagulant si se va reface schema hemostatica cu un alt produs, particular fiecarui pacient.
	+ 1. **BOALA VON WILLEBRAND**

**DATE GENERALE**

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

* + - * Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)
			* Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tipul bolii von Willebrand |  | Caracteristică |
| 1(60 - 80% din cazuri, autozomal dominant) |  | Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ |
| 2(15 - 30% din cazuri) |  | Defecte calitative ale FVW |
|  | 2A | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
|  | 2B | Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor |
|  | 2M | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
|  | 2N | Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII |
| 3(1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv) |  | Lipsa (aproape) / totală a FVW |
| Tipul plachetar al BVW |  | Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand). |

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul si activitatea factorului von Willebrand, factor VIII, timpul de sangerare, testare genetica, analiza multimerilor).

**TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND**

**Obiective:**

* oprirea sângerării
* profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie
* profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

**Criterii de includere:**

Pentru tratamentul "on demand":

* orice episoade de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

* tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: minim 20 - 30 UI FVW/kgc/administrare de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu fenotip sever de boală, indiferent de tipul bolii si varsta, la recomandarea medicului curant. In aceasta situatie, medicatia se poate elibera pentru o perioada de 90/91/92 de zile.
* tratament pentru interventii chirurgicale: cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice, alte interventii chirurgicale sau proceduri invazive), indiferent de tipul bolii si varsta, la recomandarea medicului currant.
* tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii sau alte situatii, indiferent de tipul bolii si varsta, la recomandarea medicului curant.

**Produse utilizate**:

* Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin doar F VW sau care contin FVIII si FVW cu raport FVW/FVIII > 1

**Doze utilizate**

Initial: 40 – 60 U/kg, continuand cu 20 – 40 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a mentine activitatea FVW in intervalul incepand de la minim 30 – 50% pana la 100% sau la un alt nivel care controleaza sangerarea. Pentru concentratele recombinate de F VW se administreaza initial: 40 – 80 U/kg, continuand cu 40 – 60 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a mentine activitatea FVW in intervalul incepand de la minim 30 – 50% pana la 100% sau la un alt nivel care controleaza sangerarea. Nivelul prin care se controleaza sangerarea trebuie mentinut minim 5 – 7 zile pentru interventiile chirurgicale majore si minim 1 – 3 zile pentru interventiile chirurgicale minore. Ulterior doza, frecventa si durata tratamentului pot varia in functie de produs si de evolutia clinica, atata timp cat este considerat necesar. Exista situatii cand administrarea poate fi discontinua (nu zilnic) daca se mentin nivelurile adecvate de FVW. Se poate asocial initial administrare de F VIII daca nivelul acestuia este redus.

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

* + - * Având în vedere faptul că în timpul sarcinii, si anume in trimestrul II si III, are loc o creştere de 2-3 ori fata de nivelul de baza anterior sarcinii a nivelului de FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 al bolii, astfel incat multe paciente in aceasta situatie nu necesita tratament substitutive in timpul nasterii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere, intra – si post partum. Dacă nivelul activitatii FVW este > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 50% există o probabilitate mare de sângerare.
			* Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.
			* Modificarile calitative din boala Von Willebrand tipul 2 nu se corecteaza in timpul sarcinii, dar se poate observa in unele situatii o crestere a activitatii F VW.
			* Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.
			* În primele cel putin 1 – 3 saptamani ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare excesiva, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice ale activitatii FVW de > 50% atât imediat antepartum, cât şi intra- si post-partum cel puţin 7 - 10 zile, dozele, frecventa si durata tratamentului depinzand de nivelul de baza anterior sarcini al activitatii F VW, de tipul nasterii si de evolutia clinica. Managememntul acestor paciente va fi facut numai impreuna cu un hematolog cu mare experienta in gestionarea starilor protrombotice specifice sarcinii si perioadei post-partum.

**Monitorizarea tratamentului**

* monitorizarea periodica la cel mult 3 luni, clinic, anamestic (inclusiv documente medicale) şi paraclinic (teste de coagulare), a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular, în funcţie de fenotipul bolii, completata la nevoie cu evaluare imagistica.
* monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

Atentie la reactivii folositi si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a activitatii plasmatice a F VIII si FVW. Determinarile vor fi conform recomandarilor producatorilor, in caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta!

**Criterii de schimbare a produsului**

* reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse
* apariţia inhibitorilor anti- /FVW

**OBSERVAŢII FINALE**

1. Cine prescrie medicaţia

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, (la nevoie cu un consult interdisciplinar cu medic hematolog sau pediatru cu experienta in acest domeniu pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog).

2. Unde se face prescripţia

Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:

* spitalizare continuă
* spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia

În cazul pacienţilor (indiferent ca beneficiază sau nu de profilaxie continuă/intermitentă), care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru cateva zile la domiciliu, la decizia medicului curant, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni (90/91/92 de zile in situatiile in care permite legislatia), numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă) sau complianta buna a pacientului sau a familiei / tutorelui legal (in cazul copiilor). În această situaţie, medicul de familie va fi cooptat pentru monitorizarea clinica la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, sau prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)**

**DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)**

**DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)**

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)**
2. **Criterii de includere**
3. Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
4. Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
5. Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecţioase).
6. Pacienți cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
7. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
8. Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
9. **Evaluarea pre-terapeutică**
10. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\*sau
* Testul FIB-4
* Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
* Fibromax sau
* PBH

\* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

\* În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 ( PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

1. Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST)
4. Hemograma
5. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
6. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
7. ecografie abdominală
8. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
9. Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată
10. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru optiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
11. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Epclusa:** 1 cp/pe zi cu sau fără alimente

 **sau**

    2. **Maviret:** 3cp/odată pe zi cu alimente

1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

Pacienții naivi si experimentati

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 8 saptamani

\* La pacientii experimentati cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectueaza 16 saptamani

1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La terminarea tratamentului**: Transaminazele serice, Hemograma

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

1. **Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**
2. **Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):**
* ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
1. **Eșec terapeutic:**
* ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratoruluI la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ –scor Child – Pugh A**
	* + 1. **Criterii de includere**
2. Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon ) cu fibroză F4 ( ciroză compensată Child – Pugh A).
3. Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină ) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
4. Pacienții cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase). Pe perioada pandemiei de COVID-19 având în vedere faptul că, în anumite situaţii, accesul acestor pacienți în centrele regionale HIV este limitat, tratamentul poate fi iniţiat și continuat şi de medicul gastroenterolog, la recomandarea medicului infecționist, iar pacientul este monitorizat în colaborare cu acesta.
5. Pacienții cu coinfecţie VHC-VHB

Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

1. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
	* + 1. **Evaluarea pre-terapeutică**
3. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\* sau
* Testul FIB-4
* Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
* Fibromax sau
* PBH

\* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

\* În cazul în care FIB-4 este in intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

1. ARN-VHC (peste limita de detecţie ≥15UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
4. Hemograma
5. Albumina serică
6. Bilirubina
7. TP (INR)
8. Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
9. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
10. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
11. Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
12. Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
13. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
14. genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **şi în funcţie de schema terapeutica ce urmează a fi recomandată.**
	* + 1. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
15. Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh> 6 puncte
16. Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată
17. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
	* + 1. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Epclusa:** 1cp/zi cu sau fără alimente

**sau**

2. **Maviret:** 3cp/odată pe zi cu alimente

* + - 1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:
1. Pacienţii naivi
* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 8 saptamani

\* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

1. Pacienţii experimentaţi:
* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 12 saptamani

**\*** Pacientii experimentati cu genotip 3 identificat trebuie tratati cu MAVIRET 16 saptamani

\* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

* + - 1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12)**  evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**:

Viremia cantitativă **(RVS-12) :** ARN VHC

**Notă** : Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic şi ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

* + - 1. **Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului**
1. **Răspuns viral susţinut (RVS-12):**
* ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
1. **Eșec terapeutic:**
* ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
	+ - 1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relatii contractuale cu casele de asigurari de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

1. **CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C**

***A.Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente***

* **Epclusa** 1cp/zi,+RIBAVIRINA\* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

\*La pacientii cu **scor Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.

\*\* la pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectueaza **24 saptamani**

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutica, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 si 8 de la cap II.

***B.Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi***

**B.1. Pacienţi cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi**

* **Maviret** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
* **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante

**B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi**

* **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Nota. La pacientii cu afectare renala severa (inclusiv hemodializa) care necesita administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **iniţierea şi monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, şi după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situaţia o impune, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.

***C. Pacienti cu transplant hepatic***

* **Epclusa**:
* 1cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3.
* 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C)
* **Mavire**t – 3 cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de 16 saptamani la pacientii experimentati, cu genotip 3

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***D. Pacienti cu transplant renal***

* **Maviret 3 cp/zi,** **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de **16 saptamani** la pacientii experimentati cu genotip 3.

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

1. **CATEGORII DE PACIENȚI PEDIATRICI - COPII ȘI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 3 ȘI < 18 ANI CU INFECȚIE CU VHC ELIGIBILI**

1. Pentru pacienții pediatrici criteriile de includere, evaluarea pre-terapeutică, criteriile de excludere, contraindicațiile, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 1, 2, 3, 6 si 7 de la cap I

2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică

3. Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

***Tratament, durata de administrare***

**1. Pacienți cu fibroză F0-F3 naivi și experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon**

* COMBINAŢII SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR (**Epclusa)**, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului

**Epclusa** (Combinația Sofosbuvir+ Velpatasvir ) – doze conform tabelului

|  |  |
| --- | --- |
| Greutate (kg) | SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR  |
| ≥ 30 | 1 tb/zi (400mg + 100 mg) 12 săptămâni |
| 17-30 | 200mg/50mg\*- 12 săptămâni |

\*modalitatea de administrare a dozei va fi decisa de medicul prescriptor

* COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

**2. Pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentați la tratamentul cu interferon**

* COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)** 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
* COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

**3. Pacienți infectați VHC posttransplant hepatic**,

* COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)**1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
* COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3 și **16 săptămâni** pentru genotip 3

Pentru pacienții infectați VHC posttransplant hepatic, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

**PRESCRIPTORI**

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CAS AOPSNAJ.”