**ANEXA**

**MODIFICĂRI ŞI COMPLETĂRI**

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

1. **La anexa nr. 1, după poziţia 373 se introduce o nouă poziție, poziția 374, cu următorul cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
| 374 | L04AA03 | IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE |

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”** **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA**

**I. Indicaţia terapeutică**

**În terapia de substituţie enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienţii cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficienţă de α-glucozidază acidă).** Este indicat la adulţi, adolescenţi şi copii indiferent de vârstă.

Boala Pompe, cunoscută și ca deficiență de maltază acidă este o eroare înnăscută de metabolism, produsă de o variantă patogenă a genei alfa-glucozidază, genă cu transmitere autozomal recesivă. Boala se caracterizează printr-o tulburare a stocării glicogenului, datorată deficitului enzimatic lizozomal de alfa glucozidază acidă (GAA), deficit care determină acumularea de glicogen în ţesuturi.

Subtipurile bolii Pompe sunt: *forma infantilă* și *forma cu debut tardiv.*

**Tabloul clinic**

***Forma infantilă*** a bolii este progresivă, prezintă o afectare multisistemică care cauzează hipotonie musculară și dificultăți de alimentație în primul an. Este afectată musculatura cardiacă şi netedă, sistemul pulmonar și gastrointestinal. Decesul este cauzat în majoritatea cazurilor de insuficiența cardiorespiratorie în primul an de viață.

***Forma cu debut tardiv*** este și ea o boală cu afectare multisistemică, care se poate manifesta după vârsta de 12 luni. Semnele la debut sunt reprezentate de oboseală, dureri musculare, fatigabilitate şi tulburări de mers.

*Tabloul clinic include*: scăderea progresivă a forţei musculare afectând mai ales musculatura trunchiului, centura pelvină şi musculatura proximală a membrelor inferioare, hiperlordoză, simptome respiratorii (dispnee, ortopnee, hipoventilație nocturnă), progresie spre insuficienţă respiratorie datorată afectării musculaturii diafragmatice şi intercostale. Incidenţa manifestărilor cardiace nu este bine documentată la copiii mari şi la adulţii cu boală Pompe.

O altă complicaţie severă o reprezintă anevrismul cerebral, care are o incidenţă de 2,7% la aceşti pacienţi, mai mare decât în populaţia generală şi care este a doua cauză de deces.

**Diagnostic pozitiv**

Diagnosticul bolii Pompe, în special în forma cu debut tardiv, este adesea dificil, deoarece se poate asemăna clinic cu o multe alte afecţiuni neuromusculare.

Caracteristic bolii Pompe este scăderea forţei musculare la nivel proximal a membrelor, centura pelvină este afectată în mai mare măsură decât centura scapulo-humerală. Ca şi semn precoce poate să apară afectarea musculaturii abdominale şi a diafragmei. Alte semne sunt: scapula alata, atrofia musculaturii paraspinale, slăbiciunea musculaturii scapuloperoneale, ptoză palpebrală (uni-sau bilaterală). Fatigabilitatea mușchilor masticatori poate duce la tulburări de masticație si deglutiție, rezultând în malnutriție.

AANEM (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine) a propus mai multe criterii clinice şi paraclinice de diagnostic pentru boala Pompe.

**Criterii de diagnostic conform AANEM:**

1. **Testarea forței musculare:** hipotonie musculară predominant proximală.
2. **Electromiografie:** descărcări miotonice tipice sau atipice la nivelul mușchilor paraspinali, potențiale de acțiune polifazice, de amplitudine mică și durata scurtă ale unității motorii, descărcări de potențiale de fibrilație și unde ascuțite pozitive.
3. **Teste funcționale respiratorii (spirometrie):** scăderea capacității vitale forțate cu mai mult de 10% este sugestivă pentru afectarea diafragmului.
4. **Teste de laborator:** - **creatinkinaza si transaminazele serice** - pot fi crescute de până la 15 ori peste valorile normale.
5. **Teste pentru confirmarea diagnosticului:**
6. **Evaluarea cantitativă a enzimei GAA (alfa-glucozidaza acidă)** în leucocite ( sau fibroblaști, țesut muscular).

* **biopsie musculară sau cutanată**- diagnosticul poate fi confirmat printr-o evaluare cantitativă a activităţii enzimei GAA la nivelul fibroblaştilor, această metodă se realizează prin proceduri invazive, iar rezultatele se obţin după câteva săptămâni, ceea ce întârzie diagnosticul. În unele cazuri diagnosticul poate fi susţinut de prezenţa acumulării marcate de glicogen la biopsia musculară sau hepatică.
* **DBS pentru GAA -** În ultimii ani s-a dezvoltat o nouă tehnică de diagnostic prin cercetarea activităţii enzimatice pe monstre de sânge uscat (DBS- dry blood sample/testul picăturii de sânge uscate) care este o metodă neinvazivă ce permite diagnosticul precoce al bolii Pompe.

1. **Genetică moleculară**: Analiza ADN pentru decelarea variantei patogene a genei alfa-glucozidazei (GAA). Analiza moleculară este necesară pentru diagnostic.
2. **Imagistică prin rezonanță magnetică a corpului-** (la pacienți cu formă cu debut tardiv).

**Evolutie si pronostic**

**Forma cu debut infantil:** caracterizată de progresie rapidă şi speranța de viață foarte scurtă. Decesul survine în general datorită insuficienței cardiace şi/sau respiratorii înainte de împlinirea primului an de viață.

**Forma cu debut tardiv:** progresia bolii este mult mai lentă. Evoluția naturală a acestei forme este extrem de variabilă și imprevizibilă, unii pacienți suferind o deteriorare rapidă a funcției musculaturii scheletice şi respiratorii care duce la pierderea capacității de deplasare şi insuficiență respiratorie, alții progresând mai lent sau chiar prezentând o disociere între progresia afectării musculaturii scheletice şi a celei respiratorii. A fost descrisă o formă atipică, cu progresie mai lentă a bolii Pompe cu debut infantil, care este caracterizată printr-o cardiomiopatie mai puțin severă și, în consecință, o perioadă de supraviețuire mai lungă.

**Terapia de substituţie enzimatică**

Tratamentul de substituţie enzimatică se realizează cu **alglucozidază alfa.**

Terapia cu Alglucozidază alfa încetineşte progresia bolii, eficacitatea depinde de gradul afectării musculaturii şi vârsta pacientului, beneficiile cele mai des observate sunt ameliorarea funcţiei respiratorii şi ale deficitului motor.

1. **Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament**

**1. *Criterii nespecifice:***

a) Clinice:

* *pentru forma infantilă* - debut din primele luni de viață
  + hipotonie musculară extremă “ floppy infant”
  + retard în achizițiile motorii
  + infecții respiratorii frecvente
  + insuficiență respiratorie progresivă
  + apnee nocturnă
  + cardiomegalie, cardiomiopatie progresivă
  + macroglosie
  + tulburări de deglutiție
  + hepatomegalie
  + malnutriție
* *pentru forma cu debut tardiv* - debut după vârsta de 1 an
  + scăderea progresivă a forţei musculare
  + deformări ale coloanei vertebrale (scolioză, hiperlordoză)
  + insuficienţă respiratorie cronică progresivă

b)Paraclinice:

* + enzime musculare : valori crescute (CPK, LDH)
  + electromiograma : traseu de tip miogen
  + biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen
  + probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă testarea):
    - * scăderea capacității vitale forțate.

**2. *Criterii specifice:***

1. enzimatic:
   * + - dozarea activității enzimei α-glucozidazei în leucocite, fibroblaşti, ţesut muscular, sau
       - dozarea activității enzimei din mostră de sânge uscat (DBS- dried blood spot)

*Valoarea acesteia la pacienţii cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează deobicei sub 20% din valoarea martorilor;*

1. molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei α-glucozidazei (gena AGA)

*Pacienții care intrunesc criteriile de eligibilitate nespecifice, au activitate enzimatică scăzută și o singură variantă patologică identificată vor beneficia de tratament pe o perioadă de minimum 6 - 12 luni și în funcție de răspunsul terapeutic se decide dacă continuă sau nu tratamentul.*

Tratamentul de durată se aprobă numai pentru pacienţii la care diagnosticul a fost confirmat specific.

**III. Stabilirea schemei terapeutice a pacienţilor cu Boală Pompe**

***Dozarea şi iniţierea tratamentului:***

Doza recomandată este **20 mg/kg corp o dată la 2 săptămâni intravenos**.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză iniţială de 1 mg/kg şi oră şi să fie crescută treptat cu 2 mg/kg şi oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacţii asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg şi oră.

**IV. Monitorizarea pacienţilor cu Boală Pompe**

1. În monitorizarea bolii Pompe se vor avea în vedere următoarele obiective:

1. ameliorarea deficitului motor
2. ameliorarea cardiomiopatiei
3. reluarea ritmului de creştere normal
4. cresterea capacitatii de efort
5. calitatea vieţii: net ameliorată

Pacienții care beneficiază de tratament cu substituție enzimatică trebuie reevaluați prin următoarele teste (preferabil de același examinator și în același perioadă a zilei):

|  |  |
| --- | --- |
| **Test** | **Frecvență** |
| Evaluarea forței musculare segmentare (scala MRC 0-5) | La 6 luni |
| Spirometrie (capacitate vitală forțată) |
| Interval de timp pe ventilație/zi |
| “six-minute walk” test |
| Evaluarea calitătii de viață ( formularul SF36) |
| **Teste de laborator** | **Frecvență** |
| Creatinkinaza | La 3 luni în primul an după diagnostic, apoi la 6 luni |
| Transaminaze hepatice |
| Titru de anticorpi |
| **Teste funcționale/imagistică** | **Frecvență** |
| EMG | la debut |
| Electrocardiogramă | la debut, apoi periodic și la indicație clinică |
| Ecografie cardiacă |
| Audiometrie |
| DEXA (screening pentru osteoporoză/ostepenie) | Anual |
| Polisomnografie | Anual |
| Radiografie toracică | la debut, apoi la indicație clinică |
| Gazometrie | la debut, apoi la indicație clinică |

***Grupe speciale de pacienți***

*Sarcina*

Există date limitate privind utilizarea alfa alglucozidazei la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere. Alglucozidaza alfa nu trebuie utilizaăt în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu alfa alglucosidază.

*Alăptarea*

Date limitate sugerează că alglucozidaza alfa se excretă prin laptele matern în concentrații foarte mici. Nu se preconizează nici un efect clinic la sugarul alăptat din cauza transferului redus în laptele matern și a biodisponibilității reduse. Prin urmare, alăptarea poate fi luată în considerare în timpul tratamentului cu alglucozidaza alfa. Ca măsură de precauție, poate fi luată în considerare întreruperea alăptării în primele 24 de ore după tratament.

**V. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament**

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit şi/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri, precordiale, angioedem (excepţional).

*Pacienții care intrunesc criteriile de eligibilitate nespecifice, au activitate enzimatică scăzută și o singură variantă patologică identificată care au beneficiat de tratament pe o perioadă de minimum 6 - 12 luni iar răspunsul terapeutic a decis sistarea tratamentului.*

**VI. Prescriptori**

DBS negativ

Negativ

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitățile: neurologie, medicină internă, reumatologie, neurologie pediatrică, pediatrie și genetică medicala.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Pompe se face trimestrial/semestrial de medicul curant (dintr-una dintre specialitățile menționate mai sus) al pacientului.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28, cod (A10BD15): DCI COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28, cod (A10BD15): DCI COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)**

**I. Indicaţii terapeutice**

Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice.

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

* la pacienţii insuficient controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
* în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienţii insuficient controlaţi cu metformin şi aceste medicamente
* pentru pacienţii trataţi deja cu asocierea dapagliflozin şi metformin sub formă de comprimate separate.

La pacienții la care se recomandă inițial tratament cu Dapagliflozin + Metformin 5mg/1000mg și la care este necesară reducerea dozei de metformin datorită toleranței reduse la metformin 2000mg/zi, se poate recomanda Dapagliflozin+Metformin 5mg/850mg.

**III. Doze şi mod de administrare**

Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienţii adulţi, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.

*Adulți cu funcție renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG] ≥ 90 ml/min)*

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conţine o doză fixă de dapagliflozin şi metformin de 5mg/850mg sau 5mg/1000mg.

*3.1 Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie, metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat sau pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.*

Pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

*3.2 Pentru pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin şi metformin*

Pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) şi metformin la Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleaşi doze zilnice de dapagliflozin şi metformin pe care le utilizau deja, sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

*3.3. Categorii speciale de pacienţi*

*A. Insuficienţă renală*

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3‑6 luni.

Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2-3 doze zilnice. Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiți înainte de a se lua în considerare inițierea cu metformin la pacienții cu GFR < 60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

**Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| RFG ml/minut | Metformin | Dapagliflozin |
| 60‑89 | Doza maximă zilnică este de 3000 mg.  Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcției renale. | Doza maximă zilnică totală este de 10 mg. |
| 45-59 | Doza maximă zilnică este de 2000 mg.  Doza inițială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică. | Doza maximă zilnică totală este de 10 mg. |
| 30‑44 | Doza maximă zilnică este de 1000 mg.  Doza inițială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică. | Doza maximă zilnică totală este de 10 mg..Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă . |
| < 30 | Metformin este contraindicat. | Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.  Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozin la RFG < 25 ml/min nu este recomandată. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este probabil absentă . |

*B. Insuficienţă hepatică*

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

*C. Vârstnici* (≥ 65 ani)

Deoarece metformin este eliminat parţial prin excreţie renală şi deoarece este foarte probabil ca pacienţii vârstnici să aibă o funcţie renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi odată cu creşterea în vârstă. Monitorizarea funcţiei renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienţii vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleţie volumică.

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

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

**V. Contraindicaţii**

Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienţii cu:

* Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.;
* Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
* Pre-comă diabetică;
* Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min);
* Condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale, precum:
* Deshidratare.
* Infecţie severă.
* Şoc;
* Afecţiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
* Insuficienţă cardiacă sau respiratorie.
* Infarct miocardic recent.
* Insuficienţă hepatică;
* Intoxicaţie acută cu alcool etilic, etilism.

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

6.1 Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.

6.2 Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea medicului.

6.3 Funcţia renală

Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcţia renală, iar eficacitatea este redusă la pacienţii RFG < 45 ml/minut și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă.

*Monitorizarea funcției renale*

Funcţia renală trebuie evaluată:

* Înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea.
* Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

6.4 Utilizare la pacienţi cu risc de depleţie volemică, și/sau hipotensiune arterială

Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienţii vârstnici.

În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) şi a electroliţilor. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică până la corectarea acesteia.

6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobişnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

6.7 Infecţii ale tractului urinar

Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

6.8 Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

6.9 Amputații ale membrelor inferioare

Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

6.10 Intervenţie chirurgicală

Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția că funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave.

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

**VIII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ**

1. **Indicații terapeutice**

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru:

1. tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).
2. prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenţi și adulţi.

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1 mioferlinei sau a heparansulfat3Osulfotransferazei. . În multe cazuri de AEE cu valori normale ale C1-INH cauza rămâne necunoscută.

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

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea impiedică pacientul să-şi poate continua viaţa în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă şi şcoală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere colicativă severă, greaţă, vărsături, uneori diaree şi deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenţii chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical

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

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

1. **Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1și 2. În cazuri speciale diagnosticul se stabilește prin testare genetică, cu identificarea mutației la nivelul genei SERPING1.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (mutații la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

1. **Criterii de includere în tratament**

**A.** tratament de urgență (al atacurilor) și prevenție pre-procedurală- - pdC1-INH 10mg/ml, 500 UI pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

**B.** prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent – pdC1-INC 2000 UI pacienti adolescenţi și adulţi cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

pdC1-INH 10mg/ml - pacienti adolescenţi, adulţi și copii (6-11 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză

În primul an tratamentulva fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi anual sau ori de căte ori este nevoie.

Se va iniția cu precauție tratamentul cu pdC1-INH 2000 UI la pacienții cu tulburări de coagulare. (Tromboza a apărut în încercările de tratament cu doze mari de C1-INH cu administrare i.v. La dozele recomandate pentru administrare subcutanată, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între evenimentele tromboembolice și utilizarea concentratului de C1-INH.)

În caz de sarcină/intenție de sarcină se va anunța medicul curant în vederea deciziei inițierii/continuării tratamentului.

Există date limitate, dar care nu sugerează un risc crescut, ca urmare a utilizării medicamentelor cu inhibitor uman de esterază C1 , la gravide. Inhibitorul uman de esterază C1 este un component fiziologic al plasmei umane.

Nu există informații cu privire la excreția pdC1-INH în laptele uman, efectul asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte.

Fertilitatea: inhibitorul uman de esterază C1 este un component fiziologic al plasmei umane. Nu s-au realizat studii cu pdC1-INH referitoare la toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării la animale.

1. **Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

1. **Mod de administrare**
2. **pdC1-INH 10mg/ml, 500 UI**

* pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale , respectiv Cinryze (pdC1-INH 10mg/ml) si Berinert (pdC1-INH 500UI).
* Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.
* Soluţia preparată se administrează prin injectare intravenoasă fiind aprobat și pentru auto-administrare.
* După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat, cu un debit de 1ml/minut
* Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și 250C.

1. **pdC1\_INH 2000UI**

* pdC1-INH 2000 UI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sub denumirea comerciala Berinert (pdC1-INH 2000UI).
* Soluţia preparată se administrează prin injectare subcutanată fiind aprobat și pentru auto-administrare.
* Locul recomandat pentru injectarea subcutanată este zona abdominală, iar viteza de administrare este cea tolerată de către pacient.
* După reconstituire medicamentul trebuie utilizat, de preferat, imediat sau în decurs de maxim 8 ore şi trebuie păstrată doar în flacon! Nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenţi în seringă.
* pdC1-INH 2000 UI se va păstra la temperaturi de sub 30°C. Produsul nu va fi congelat și nu va fi utilizat după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie.
* Flaconul se va ține în cutie, pentru a fi protejat de lumină!
* pdC1-INH 10mg/ml, 500 UI respectiv 2000 UI
* Se recomandă notarea datei, volumului administrat și numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.
* Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B.
* pdC1-INH 10 mg/ml, 500 UI, 2000 UI poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă, genetică medicala sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.
* Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că a fost oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

**Doze:**

**A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar: pdC-C1-INH 10mg/ml, 500 UI**

***a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):***

* pdC1-INH 10mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.
* pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă la primele semne de atac.

***b.Copii (2-11 ani):***

Greutate > 25 kg:

* pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
* pdC1-INH 500UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă
* Greutate 10–25 kg:
* pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
* pdC1-INH 500UI: 20UI/kg masă corporală, administrată prin injecție intravenoasă

**B. Tratamentul pre-procedural: - pdC1-INH 10mg/ml, 500UI**

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

***a. Adulți:***

* pdC1-INH 10mg/ml:1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
* pdC1-INH 500 UI: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

***b. Adolescenți (12-17 ani):***

* pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
* pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

***c. Copii (2-11ani):***

Greutate > 25 kg:

* pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
* pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii
* Greutate 10 - 25kg
* pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
* pdC1-INH 500UI: 15-30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

***C.* Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutina a atacurilor): pdC1-INH 10mg/ml, 2000UI**

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

***a. Adulți și adolescenți (12-17 ani):***

* pdC1-INH 10mg/ml: 1000UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3-4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.
* pdC1-INH 2000 UI- doza recomandată este de 60 UI/kg masă corporală de 2 ori pe săptămână (la interval de 3-4 zile), administrat prin injectare subcutană

***b. Copii (6-11 ani):***

* pdC1-INH 10mg/ml: 500UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi ~~la 6 luni și ulterior~~ anual sau ori de căte ori este nevoie.

**Observație!**

Pe tot parcursul tratamentului de preventie de rutina a atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

**VI. PRESCRIERE ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

pdC1-INH (10mg/ml, 500UI) și pdC1-INH 2000 UI poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă, genetică medicală sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, in functie de varsta pacientului.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, in functie de varsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, ~~apoi la 6 luni și~~ apoi anual sau ori de cîte ori este nevoie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM**

**1. MELANOMUL MALIGN**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum):**

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:

* 1. Indicaţia 1 - pentru pacienţi diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicaţie de tratament cu intenţie paleativă.
  2. Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.

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

**II. Criterii de includere**

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

* vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
* Status de performanţă ECOG 0-2\*
* Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)\*) (\*) vezi observaţia de mai jos)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

* vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
* Status de performanţă ECOG 0-1
* Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:

* vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)
* Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
* Status de performanţă ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
* Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)

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

\*) Observaţie:

Pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului currant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:

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

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

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

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât şi în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie adjuvantă:

* Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.
* În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienţi:

* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
* Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
* Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
* Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
* Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

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

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

* Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
* Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

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

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţă): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie

Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstiţială, insuficienţă renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

* *Pneumonită mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

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

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

* *Colită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

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

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

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

* *Hepatită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

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

În cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

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

* *Endocrinopatii mediate imun*

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

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.

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

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.

* *Erupţii cutanate mediate imun*

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

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

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului

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

**VIII. 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)**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

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

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

* Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
* Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţă hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

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

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

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienţi

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

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

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

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

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

**VIII. Prescriptori**

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

**3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

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

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (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 de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)
* Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

* Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
* Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

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

\*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienţi

* + Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
  + Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
  + Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
  + Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

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

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

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

**VIII. Prescriptori**

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

**4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie**

**I. Indicaţii**

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin.

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**

* pacienţi adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament**

Tratamentul cu nivolumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

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

Ajustări ale dozei:

* NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
* Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Reacţia adversă mediată imun | Severitate | Ajustarea tratamentului |
| Pneumonită mediată imun | Pneumonită de grad 2 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătăţirea modificărilor radiologice şi până la încheierea corticoterapiei |
|  | Pneumonită de grad 3 sau 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Colită mediată imun | Diaree sau colită de grad 2 şi 3 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară |
|  | Diaree sau colită de grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Hepatită mediată imun | Creştere de grad 2 a concentraţiei plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale | Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul iniţial al valorilor testelor de laborator şi până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară |
|  | Creştere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale | Se întrerupe permanent tratamentul. |
| Nefrită şi disfuncţie renală mediată imun | Creştere de grad 2 sau 3 a creatininei | Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul iniţial şi până la încheierea corticoterapiei |
|  | Creştere de grad 4 a creatininei | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Endocrinopatii mediate imun | hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamaţiei acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituţie hormonală în condiţiile absenţei simptomelor |
|  | insuficienţă suprarenaliană grad 2 |
|  | Diabet zaharat grad 3 |
|  | Hipotiroidism grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
|  | Hipertiroidism grad 4 |  |
|  | Hipofizită grad 4 |  |
|  | insuficienţă suprarenaliană grad 3 sau 4 |  |
|  | Diabet zaharat grad 4 |  |
| Erupţii cutanate mediate imun | Rash cutanat grad 3 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei |
| Rash cutanat grad 4 |
|  | Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN) | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Alte reacţii adverse mediate imun | Grad 3 (prima apariţie) | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor |
|  | Miocardita grad 3 | Se întrerupe permanent tratamentul |
|  | Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. | Se întrerupe permanent tratamentul |
|  | | |
| Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4). | | |

* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
* În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
* La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:

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

Durata tratamentului:

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

**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 nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
* Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

**VI. REACŢII ADVERSE:**

a. Reacţii adverse mediate imun:

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

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

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

Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

* *Erupţii cutanate mediate imun*

Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

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

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.

* În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.
* Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

**VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:**

* S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
* Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.
* Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
* La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
* Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
* Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

**VIII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

**5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, 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 de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
* Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

* Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
* Pacientii cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), daca medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacientii cu carcinom nazofaringian)
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

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

\*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienţi

* + Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
  + Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
  + Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
  + Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
* Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

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

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

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

**VIII. Prescriptori**

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

**6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ – tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani,
* Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncțiunii eso-gastrice sau esofagian
* Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezecție completă).
* **Stadiul II definit prin**:
* IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
* IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
* **Stadiu III definit prin**:
* IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
* IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
* IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
* **Categoriile T si N fiind definite astfel**:
* T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
* T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
* T1b tumora invadează submucoasa
* T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
* T3 tumora invadează seroasa stomacului
* T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
* T4a tumora a depășit seroasa stomacului
* T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
* N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
* N1 – 1-2 ganglioni limfatici regionali invadați.
* N2 – 3-6 ganglioni limfatici regionali invadați.
* N3 este împărțit în N3a și N3b:
* N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
* N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.
* **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
* ***Inferior (dreapta) gastrici****,*
* Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric și infrapiloric), Pancreatico-duodenali
* ***Splenici***
* Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
* ***Superior (stânga) gastric***
* Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni
* ***Perigastric, NOS***
* ***Celiaci***
* ***Hepatici***
* **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele stații ganglionare:

Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică

* Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
  + Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.
  + Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezecție
* Scor de performanță ECOG de 0 sau 1
* Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolaumab

**III. Criterii de excludere**

* Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
* **Contraindicații**: Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
4. Insuficienţa hepatică severă\*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

*\*) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometsatatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar şi în absența datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
  + Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, ***pentru primele 16 săptămâni***, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.
  + Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni
* Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg
* Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
* Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
* Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
* Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
* Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

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

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

**7.** **CARCINOM UROTELIAL – tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial (vezica urinara, ureter, pelvis renal) cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 ≥1% la nivelul celulelor tumorale, la adulţi cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Pacienţi cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinara, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenţie chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă
* **Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:**
  + Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și
  + Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin
* Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
  + Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0
* Expresie tumorala PD-L1 ≥ 1%
* Status de performanță ECOG de 0 sau 1
* Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 90 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

* Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
* **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
4. Insuficienţa hepatică severă\*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)\*)

\*) *Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar şi în absența datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte*.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică:

* Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică – analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană – TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Nivolumab se administrează în doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute). Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 ăptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.
* Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient

Grupe speciale de pacienţi

* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
* Copii şi adolescenţi – siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
* Pacienţi vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
* Insuficienţă renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
* Insuficienţă hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 – 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos – soluţie Ringer) – p entru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare – pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost pruritul (23,1%), oboseala (17,4%) și diareea (16,8%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

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

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM**

**A. CARCINOM HEPATOCELULAR**

**I. Indicatia terapeutica**

A. Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib

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

**1. Criterii de includere in tratament**

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

**2. Criterii de excludere**

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

**III. Doze şi mod de administrare**

**Doze**

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

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

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

*Ajustări ale dozelor*

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

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară – se gasesc in RCPul produslui.

Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

*Insuficienta hepatica*

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

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

*Vârstnici*

În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

**Contraindicatii**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**IV. Monitorizarea tratamentului**

**Înainte de initierea tratamentului:**

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

**Criterii pentru intreruperea tratamentului**

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

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

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificarilde de doza sunt la latitudinea medicului curant)**

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

Infecții

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

Hemoragie

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

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

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

Ischemie cardiacă şi infarct

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

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la bărbaţi şi femei

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

Sarcina

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

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib*.*

**V. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**B. TUMORI GASTROINTESTINALE**

**I. Indicatia terapeutica**

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastatice, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

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

**1. Criterii de includere in tratament**

* vârsta ≥ 18 ani
* GIST nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic
* Imatinib și sunitinib ca regimuri anterioare de tratament, cu progresia bolii sau intoleranţă la imatinib, precum și progresia bolii sau intoleranţă la sunitinib
* Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă (în opinia medicului curant)
* Status de performanţă ECOG 0, 1

**2. Criterii de excludere**

* Sarcină/alăptare
* Hipertensiune arterială necontrolată
* Diateză hemoragică
* Insuficienţă hepatică clasa Child-Pugh C

**III. Doze şi mod de administrare**

**Doze**

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

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

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

*Ajustări ale dozelor*

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

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP) /sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcţionale hepatice legate de administrarea medicamentului se regasesc in RCP-ul produslui.

Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

*Insuficienta hepatica*

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

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

*Vârstnici*

În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

**Contraindicatii**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**IV. Monitorizarea tratamentului**

**Inainte de initierea tratamentului:**

* Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totala
* Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, INR)
* Examen sumar de urina/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
* TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
* Evaluare cardiologica (inclusiv EKG si ecocardiografie)
* Evaluare imagistica (ex. CT torace, abdomen si pelvis – daca nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

**Criterii pentru intreruperea tratamentului**

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

* ***Eșecul tratamentului*** (pacienţii cu progresie radiologica)
* ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
* ***Decizia medicului***
* ***Dorinţa pacientului*** de a întrerupe tratamentul

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)**

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

Infecții

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

Hemoragie

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

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

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

Ischemie cardiacă şi infarct

Pacienţii cu cardiopatie ischemică în antecedente trebuie monitorizaţi în vederea depistării semnelor şisimptomelor clinice de ischemie miocardică. La pacienţii care prezintă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Stivarga trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor şi riscurilor potenţiale

pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Stivarga trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la bărbaţi şi femei

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

Sarcina

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

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib*.*

Interacţiuni cu alte medicamente

Regorafenib interacționează cu mulți alți agenţi – este necesară verificarea interacţiunilor medicamentoase.

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM**

**I. Indicaţii**

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

1. Tratamentul barbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut de a dezvolta boală metastatică

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

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

1. **Criterii de includere:**
2. **Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

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

1. **Pentru indicația nr. 3**

* adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără caractere de celulă “în inel cu pecete” sau caractere de celulă mică
* absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 1,5cm, situate inferior de bifurcația aortică; dacă pacientul prezintă o leziune osoasă suspectă pe imagistica de screening osos, acesta este eligibil pentru tratament numai dacă a doua imagistică (CT sau IRM) infirmă prezența acesteia
* rezistent la castrare (CPRC) și risc crescut de a dezvolta boală metastatică conform criteriilor:
* nivel al testosteronului < 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 conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020)
* Timp de dedublare al PSA ≤ 10 luni
* tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihiectomie bilaterală (castrare medical sau chirurgicală)
* status de performanță ECOG 0 sau 1
* vârsta ≥ 18 ani

1. **Criterii de excludere:**
2. **Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

* afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
* hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză
* valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);
* pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
* metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
* tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

1. **Pentru indicația nr. 3**

* Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă
* Tratament cu terapie hormonală (antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogeni) sau terapie biologică (alta decât cea pentru terapia osoasă), cu excepția tratamentului cu agoniști/antagoniști GnRH, în ultimele 4 săptămâni înainte de începerea tratamnetului
* Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
* Istoric de cancer invaziv cu altă localizare, în ultimii 3 ani, cu excepția cancerelor complet tratabile
* Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță - conform RCP (de exp. numărul absolut de neutrofile < 1000/µL)
* Boli cardiovasculare semnificative clinic:
* Infarct miocardic și angina necontrolabilă în ultimele 6 luni
* Insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA prezentă sau istoric de insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA cu excepția cazului în care pacientul prezintă FEVS ≥ 50% la evaluarea cardiac in ultimele 3 luni înaintea inițierii tratamentului
* Istoric de aritmii ventriculare (ex. Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară. Torsade vărfurilor)
* Istoric de bloc atrioventricular tip Mobitz II sau bloc de gradul III fără pacemaker permanent
* Hipotensiune cu TAsistolică < 86 mmHg; Hipertensiune necontrolabilă cu sistolica > 170 mmHg sau diastolica > 105 mmHg; Bradicardie < 45 bpm
* Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 luni
* Hipersensibilitate la substanța active sau la oricare dintre excipienți

Atenționare: Istoric de convulsii sau alte patologii care predispun (exp. AVC cortical sau traumatism cerebral important). Istoric de pierdere a conștienței sau de accident ischemic tranzitor în ultimele 12 luni

**III. Tratament** (doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc)

Posologie

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

Modificare doză datorită efectelor secundare

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

**IV. Contraindicatii:**

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

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

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

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

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

*Insuficienţă hepatică*

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

A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

*Convulsii*

Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.

*Contracepția la bărbați și femei*

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere

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

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

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

Periodic:

* + hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
  + testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
  + PSA;
  + evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
  + evaluare clinică a funcţiei cardiace şi monitorizarea TA;

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă**

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

* Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase
* apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;
* progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;
* Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.
* Progresia valorii PSA creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)

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

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

**VIII. 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. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM**

1. **Indicatii**

Neuropatia Optica Ereditara Leber – pentru pacientii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezinta semne si simptome de boala Leber.

1. **Criterii de includere in tratament**

Idebenonum este indicat atunci cand pacientul, la testarea genetica, prezinta o mutatie punctuala la nivelul ADN-ului mitocondrial. In 90% din cazuri sunt incriminate cel putin una dintre cele trei mutatii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina aparitia semnelor clinice de boala, iar in 10% din cazuri pot aparea alte mutatii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial și nuclear. Pe langa faptul ca testul genetic trebuie sa fie pozitiv, pacientul trebuie sa prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu conditia ca debutul simptomatologiei sa fie sub 60 luni la momentul initierii terapiei):

1. Aparitia nedureroasa, in general subacuta/acuta a scaderii acuitatii vizuale la nivel central/centrocaecal;
2. Prezenta unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienti), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalandu-se, in general, intr-un interval de 8-12 saptamani de la afectarea primului ochi:
3. Scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
4. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), in special pe axa rosu-verde;
5. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
6. Aparitia unui pseudoedem la nivelul discului optic si fragiliziarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) si axonilor lor.
7. **Criterii de excludere**
8. Pacientii la care debutul simptomatologiei a avut loc in urma cu mai mult de 60 luni.
9. Pacientii care sufera de alte neuropatii sau afectiuni oculare degenerative care determina scaderea severa a acuitatii vizuale: nevrita optica, atrofia optica dominanta, neuropatie toxica sau nutritionala, glaucom.
10. **Metode de diagnostic**
11. Anamneza amanuntita (mutatiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie materna, fara contributie paterna; femeile au o sansa semnificativ mai mica de a dezvolta forma clinica a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtatoarele uneia dintre mutatiile genetice antementionate, in timp ce barbatii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o forma clinica a bolii, in special in intervalul de varsta 15-35 ani; manifestarile clinice ale bolii Leber pot fi declansate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic si emotional)
12. Testarea acuitatii vizuale - scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
13. Campul vizual – scotom central sau centrocecal;
14. Examenul fundului de ochi - in faza acuta pot aparea tortuozitati vasculare si inflamatia (fara extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamatia, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporala spre inferior-nazala;
15. **Testul genetic** **(standardul de aur in diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetica pozitiva prin aparitia unei mutatii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (in 90% din cazuri sunt prezente mutatiile majore,11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar in 10% din cazuri alte mutatii minore).
16. **Tratament**
17. Doze: Idebenona se administreaza oral, doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi – 300mgX3/zi.
18. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament,

Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului vizual si a perceptiei culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesara pentru:

* determinarea raspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorarii acuitatii vizuale;
* evaluarea continuarii ameliorarii acuitatii vizuale (cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca intre doua evaluari succesive),
* confirmarea stabilizarii bolii prin obtinerea acelorasi rezultate intre doua evaluari succesive.

In situatia in care, dupa primele sase luni de tratament, se confirma raspunsul terapeutic, monitorizarea se continua o data la 6 luni.

1. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanța activa sau la oricare dintre excipienții sai.
2. Reactii adverse: Idebenona are o buna tolebilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind usoare sau moderate ca intensitate (care nu necesita, in general, intreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoza.
3. **Criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

In vederea evaluarii raspunsului la tratament se utilizeaza urmatoarele criterii:

* **recuperarea clinica relevanta (RCR)** care presupune imbunatatirea acuitatii vizuale cu cel putin 10 litere (2 randuri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar inca pot distinge ultimul rand de caractere, sau 5 litere (primul rand pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care se aflau in imposibilitatea de a distinge cel mai mare rand de caractere;
* **stabilizare clinica relevanta (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticati precoce si care au inca o vedere reziduala buna (in momentul initierii tratamentulu) si consta in mentinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuala sub logMAR 1.0).

1. **Criterii de continuare a tratamentului**

Se administreaza Idebenona in doza zilnica de 900 mg/zi pana cand se observa un raspuns terapeutic, pentru o perioada de maxim 24 de luni. Se fac evaluari la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul aparitiei raspunsului CRR (recuperare clinica relevanta).

1. Daca raspunsul nu apare la primele evaluari, se poate continua tratamentul pana la maxim 24 luni cand medicul de specialitate oftalmolog va face o noua evaluare clinica. Daca la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observa nici un raspuns (in termeni de recuperare acuitate vizuala), terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai raspunda.
2. Daca pacientul raspunde (apare raspuns favorabil in termeni de recuperare acuitate vizuala) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul pana la faza de platou (aceleasi valori intre doua evaluari succesive). Pacientul trebuie sa continue tratamentul inca 1an dupa faza de platou, pentru stabilizare, fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.
3. **Criterii de intrerupere a tratamentului**
4. Absenţa raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale la primele evaluari sau pana la maxim 24 luni de la initierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie intrerupt.
5. Daca intre doua evaluari succesive nu se mai observa nici un beneficiu in termeni de recuperare a acuitatii vizuale (pacientul intra intr-o faza de platou a recuperarii acuitatii vizuale), tratamentul trebuie continuat inca 1 an si apoi oprit, dar fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.
6. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipienti.
7. **Prescriptori**

Medici din specialitatea de oftalmologie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 272, cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 272, cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM**

**Introducere**

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi și deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie și e produsă de acumularea anormală de cistină în celule și insuficiență renală progresivă.CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 – 200.000 de nou-născuți vii și are o prevalență de aproximativ la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienți cu această boală în lume. În ceea ce privește România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Național de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienților cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 și 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutație a genei CTNS; această mutație determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creșterea concentrației sale, producând afectarea și insuficiența structurilor renale și mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluția bolii este necruțătoare, spre deces. Speranța de viață a pacienților cu CN este mult mai mică decât a populației generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe și sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienților și a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienții suferă de o scădere semnificativă a calității vieții lor legată de starea de sănătate și de o afectare a funcțiilor cognitive și comportamentale, a școlii, comparativ cu colegii lor de vârstă și sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea și întârzierea complicațiilor renale și extra renale, precum și pe creșterea speranței de viață. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea țesuturilor reprezintă terapia esențială în CN. Tratamentul precoce și adecvat cu cisteamină este esențial pentru obținerea unor rezultate clinice optime și o îmbunătățire a prognosticului pacientului.

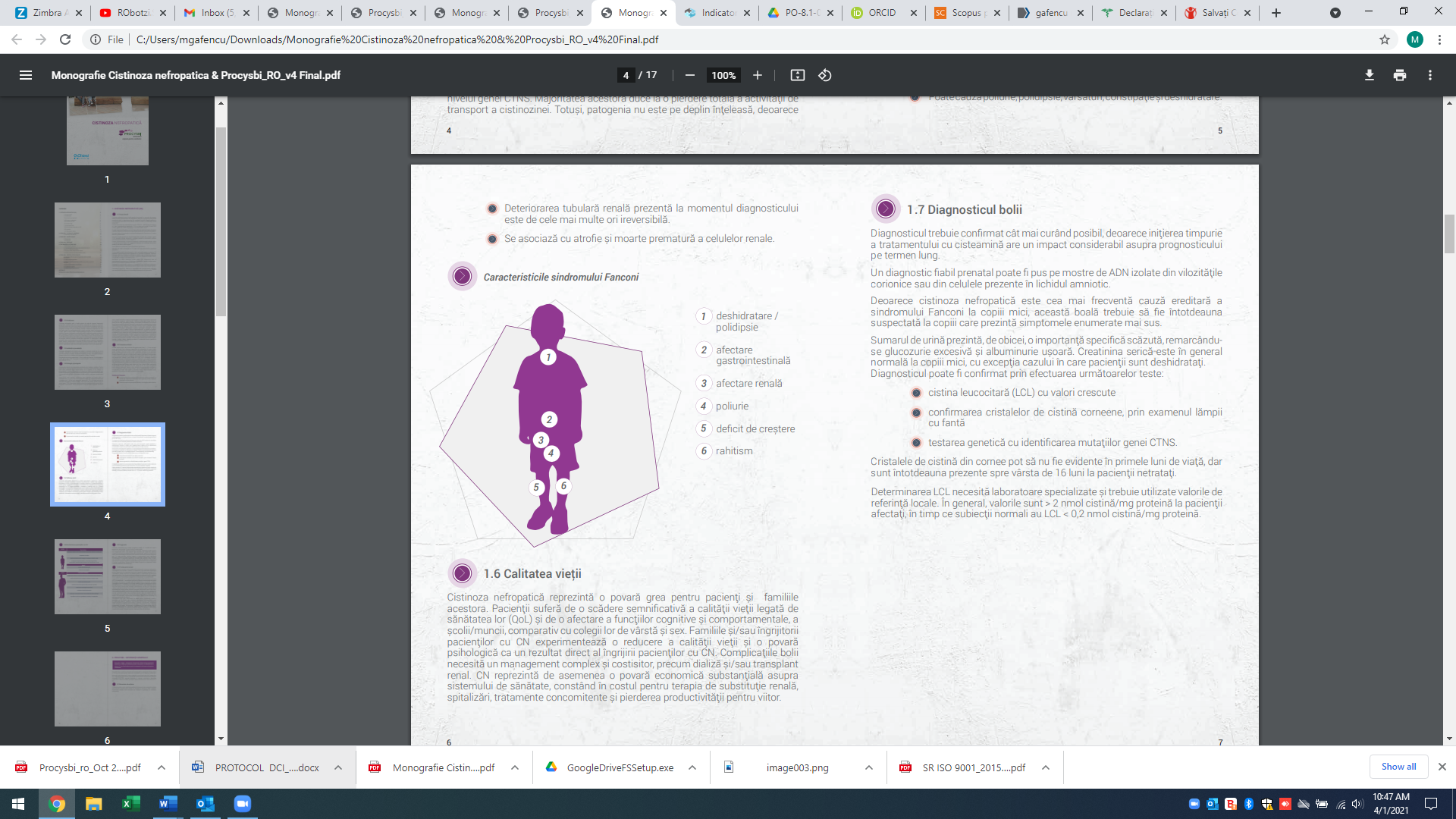
1. **Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat**

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 – 12 luni de viață, cauza principală fiind afectarea capacității de reabsorbție la nivelul tublor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanți nutrienți si ioni (glucoză, bicarbonați, fosfați, acid uric, potasiu și sodiu) sunt excretați anormal în urină. Excreția excesivă a sodiului și a apei duce la poliurie, polidipsie și deshidratare acută. Anterior posibilității de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecință directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creștere și rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie și hipouricemie. Declinul progresiv al funcției de filtrare glomerurală începe după vârsta de 6 ani și duce către insuficiență renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deși transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicațiile rezultate în urma insuficienței renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicațiile la nivelul altor organe și sisteme. Chiar și după transplant renal, pacienții cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

Cistinoza nefropatică reprezintă o povară grea pentru pacienți și familiile acestora. Complicațiile bolii necesită un management complex și costisitor, precum dializă și/sau transplant renal. CN reprezintă de asemenea o povară economică substanțială asupra sistemului de sănătate, constând în costul pentru terapia de substituție renală, spitalizări, tratamente concomitente și pierderea productivității pentru viitor.

1. **Principalele manifestări din CN:**
2. ***Simptome renale***

* **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficiența generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliți, bicarbonați, calciu, glucoză, fosfați, carnitină, aminoacizi și alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipație și deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie și moarte prematură a celulelor renale.



1. ***Simptome extrarenale***

* Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis şi ochii albaştri, deşi boala poate să apară şi la bruneţi.
* Retardul de creştere este cea mai comună trăsătură, pacienţii atingând la vârsta adultă o talie cuprisă între 124 şi 136 de cm.
* Ochii sunt afectaţi timpuriu prin depunerea cistinei în cornee şi conjunctivă, ceea ce duce la apariţia fotofobiei, lăcrimării excesive şi uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate şi periferice şi poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.
* Alte complicaţii extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluţii glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie şi în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la baieţi si pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăţi de mers, înghiţire, pierderea progresivă a vorbirii şi diminuarea functiilor intelectuale, chiar orbirea.
* În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferinţe pentru mâncare sărată, condimentată şi fierbinte şi pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.
* În forma intermediară, din adolescenţă, evoluţia clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puţin severe, iar insuficienţa renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

1. **Criterii de confirmare a diagnosticului CN:**

* **Genetic:**  Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutație din Europa de Nord este o ștergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece inițierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili si prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozitățile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.
* **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (CL) cu valori crescute. Determinarea CL necesită laboratoare specializate și trebuie utilizate valorile de referință locale.

Dozarea CL in PMN (nmol cistina/mg proteina):

* Subiecti sanatosi 0.04-0.16
* Heterozygoti 0.14-0.57
* Pacienti cu diagnostic pozitiv > 1

Dozarea CL in fibroblasti (nmol cistina/mg proteina):

* Subiecti sanatosi 0-0.23
* Pacienti cu diagnostic pozitiv > 2.5

***Oftalmologic*:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viață, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienții netratați.

***Analize complementare*:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanță specifică scăzută, remarcânduse glucozurie excesivă și albuminurie ușoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepția cazului în care pacienții sunt deshidratați.

**3. Indicaţiile terapiei cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:**

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină – un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminînd-o din lizozom și astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal și terapia CDT de lungă durată au crescut speranța de viață a pacienților cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienței tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătățirea funcției renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuși, aderența strictă la tratament și terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menține valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel și alte complicații ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările neuromusculare. Stricta aderență la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacității în reducerea acumulării de cistină.

**4. Obiectivele terapiei cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:**

Este indicat pentru tratamentul CN **confirmate.** Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale si **progresia către boală renală în stadiu final,** în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

**II. Stabilirea schemei de tratament cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:**

**Obiectivul terapeutic**: tratamentul cu **cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat** trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cistinozei.

* **Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat** **cu eliberare imediată** Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitrartrat egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m2 /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2 /zi . Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.
* **Pacienți adulți diagnosticați** **recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreținere țintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m2 /zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m2 /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2 /zi .
* **Copii și adolescenți diagnosticați recent**: doza de întreținere țintă de 1,3 g/m2 /zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

|  |  |
| --- | --- |
| Greutate in kilograme | Daza recoamandata in mg la fiecare 12 ore\* |
| 0-5 | 200 |
| 5-10 | 300 |
| 11-15 | 400 |
| 16-20 | 500 |
| 21-25 | 600 |
| 26-30 | 700 |
| 31-40 | 800 |
| 41-50 | 900 |
| >50 | 1000 |

\* Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m2 /zi

**Grupe speciale de pacienți:**

* **pacienți cu tolerabilitate scăzută** au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m2 /zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m2 /zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate.
* **pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.
* **pacienți cu insuficiență renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.
* **pacienți cu insuficiență hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

**Mod de administrare:**

* Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.
* Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunța la doza omisă și va reveni la schema obișnuită de tratament. Nu se va dubla doza.
* Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cistemina sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.
* Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil – suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
* Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
* Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei: • opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare. • opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

**III. Criterii de excludere din tratamentul cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:**

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea

clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat**.

1. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
2. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
3. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obișnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
4. Encefalopatie manifestata prin letargie, somnolență, depresie, convulsii
5. Teratogenicitate: dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii și alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant și obstetrician.
6. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

**IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU CN LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**

|  |  |
| --- | --- |
| **COPIL** | **De 4 ori pe an** |
| **Crestere si nutritie** |
| **Analize de biochimie din sange si evaluarea functiei renale** |
| **Evaluarea functiei tiroidiene, a tolerantei la glucoza si a dezvoltarii pubertare (daca pacientul are peste 10 ani)** |
| **De 2 ori/an** |
| **Masurarea valorilor cistinei leucocitare si ajustarea dozelor de tratament** |
| **Cel putin o data pe an** |
| **Examinare oftalmologica** |
| **Status neurocognitiv** |
| **ADULT** | **Cel putin o data pe an** |
| **Examinare oftalmologica** |
| **Masurarea valorilor cistinei leucocitare si ajustarea dozelor de tratament** |
| **Analize de biochimie din sange si evaluarea functiei renale** |
| **Evaluare endocrinologica (tiroida, pancreas, gonade)** |
| **Examinare neurologica/musculara** |
| **Evaluarea functiei pulmonare (spirometrie)** |
| **Pacientii cu transplant renal urmariti de catre nefrologi** |
| **Consiliere cu privire la problemele sociale si ocupationale** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea evaluării, Recomandări** |
| Generală | Genotip  Anamneză  Examen clinic obiectiv (greutate, înălţime) | Iniţial  Iniţial  Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni |
| Nefrologică | Cistina leucocitară  Alterarea funcției renale.  Examen de urina, Urocultură,  Creatinină  Evaluare post-transplant | Inițial, la fiecare 6/12 luni/\*  Inițial, la fiecare 3/6/12 luni  Inițial, la fiecare 3/6/12 luni  În funcție de caz/\* |
| Digestivă | Hepato-splenomegalie,  Transaminaze (ALAT, ASAT)  Ecografie hepato-splenică  (volum hepatosplenic) | Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial/\* |
| Afectarea functiei pulmonare | Spirometrie | Cel putin o dată/an/\* |
| Afectarea funcției cognitive | Evaluare psihologică | Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Neurologică | Examen clinic  RMN cerebral | Inițial, la fiecare 6/12 luni  \* |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examnul lampii cu fanta | Inițial/12 luni/\* |
| Endocrinologică | Evaluarea functiei tiroidiene, a tolerantei la glucoza și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani) | Inițial/3/12 luni/\* |
| Efecte adverse ale terapiei | Raportare la Agentia Națională a medicamentului | Monitorizare continuă |

\*Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii / evenimente renale sau cerebrovasculare

**V. Prescriptori**

Medicii din specialitățile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 365, cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 365, cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA**

**I. Indicație: ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B**

Boala Niemann-Pick este o boala genetica de metabolism in care deficitul unei enzime lizozomale-sfingomielinaza acida- determina acumularea patologica a lipidelor( in principal a sfingomielinei) la nivelul tuturor celulelor corpului dar preponderent la nivelul splinei, ficatului, plamanilor, maduvei osoase si creierului.

Boala Niemann-Pick are 4 forme:

1. tip A; debutul este la vârsta de sugar (aprox. in jurul vârstei de 6 luni).

Pacienții prezintă: neurodegenerescență severă, hepatosplenomegalie si infecții respiratorii.

1. tip A/B; debutul este în copilărie (in jurul vârstei de 5-7 ani).

Pacientii prezintă: afectare neurologică (neuropatie periferică, semne extrapiramidale, ataxie și deficiențe în procesul de învățare), pneumopatie interstițală decelabilă prin investigații imagistice (RX, RMN sau CT), probele funcționale respiratorii pun în evidență o disfuncție de tip restrictiv, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, dislipidemia (valori scăzute ale HDL- Colesterolului), valori crescute ale transaminazelor (ASAT/TGO, ALAT/TGP).

1. tip B; debutul poate fi atât în copilarie, cât și la vârsta adultă.

Pacienții prezintă aceleași semne și simptome ca și în cazul formei A/B, mai puțin afectarea de tip neurologic.

1. tip C; debutul poate fi în copilărie sau adolescență.

Pacienții prezintă o deteriorare psihică și cognitivă progresivă pe parcursul a câțiva ani, similară din punct de vedere clinic procesului de degradare din boala Alzheimer. Mutațiile în acest caz sunt localizate la nivelul genelor NPC1 sau NPC2. Mutațiile acestor gene duc la o lipsă de proteine funcționale, care conduce la acumularea colesterolului și a altor lipide în celule.

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

* + valoare scăzută a sfingomielinazei acide < 50% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
  + prezenţa unor mutaţii specifice bolii, la nivelul genei specifice *SMPD1* (sfingomielin fosfodieterază 1) care codifică sinteza sfingomielinazei acide, situată la nivelul brațului scurt al cromozomului 11p15.4. (diagnostic molecular/genetic).

Tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip A/B și B este tratamentul de substituţie enzimatică (TSE), iar tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip C este tratamentul de reducere al substratului (TRS).

Olipudază alfa este tratamentul specific de substituţie enzimatică (TSE) indicat în boala Niemann-Pick, formele A/B și B.

1. **Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament**
   * 1. **Criterii de includere în tratament cu Olipudază alfa**
2. **pentru pacienţii sub 18 ani:**

* Pacienți cu vârsta ≥1 an și <18 ani care au diagnostic cert molecular/genetic de boala Niemann-Pick tip A/B și B.

1. **Criterii de includere în tratament cu Olipudază alfa pentru adulţi:**
   * + Pacienți cu vârsta ≥18 ani
     + Diagnostic cert molecular/genetic de boală Niemann-Pick tip A/B si B
     + Pacientul trebuie să îndeplineasca unul sau mai multe dintre următoarele criterii:
       1. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon DLCo trebuie sa fie cuprinsă între 40% si 70% din valoarea estimată
       2. Volumul splinei ≥2,5 MN (multiplu de normal) determinat de standardul local (de preferință utilizându-se RMN)
       3. Trombocite ≤65 × 109/L
     1. **Criterii de excludere din tratament**

* Prezența Hepatitei B sau C
* Orice tip de malignitate cu pronostic rezervat
* Pacientă însărcinată
* Pacientă care alăptează
* Pacienți pediatrici boală Niemann-Pick tip A

**III. Stabilirea schemei terapeutice cu Olipudază alfa a pacienților cu boală Niemann-Pick tip A/B si tip B:**

Tratamentul cu Olipudaza alfa trebuie monitorizat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Olipudaza alfa trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

*Doze*

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a sfingomielinei (SM) acumulate generează produși de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacţii asociate perfuziei şi/sau creşteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. O schemă de creștere a dozei poate minimiza majoritatea acestor reacții adverse.

Doza de Olipudaza alfa se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masă corporală (IMC) ≤ 30 sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC > 30.

*Adulţi*

*Faza de creștere a dozei*

Doza inițială recomandată este de 0,1 mg/kg\* pentru adulți (vezi și pct. „Doze omise” pentru îndrumări suplimentare) și ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Schema de creștere a dozei la adulți**

|  |  |
| --- | --- |
| Pacienți adulți (≥ 18 ani) | |
| Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0) | 0,1 mg/kg\* |
| A doua doză (Săptămâna 2) | 0,3 mg/kg\* |
| A treia doză (Săptămâna 4) | 0,3 mg/kg\* |
| A patra doză (Săptămâna 6) | 0,6 mg/kg\* |
| A cincea doză (Săptămâna 8) | 0,6 mg/kg\* |
| A șasea doză (Săptămâna 10) | 1 mg/kg\* |
| A șaptea doză (Săptămâna 12) | 2 mg/kg\* |
| A opta doză (Săptămâna 14) | 3 mg/kg\* (doza de întreținere recomandată) |

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC > 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Faza de întreținere*

Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg\* o dată la 2 săptămâni.

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤30. Pentru pacienții cu IMC>30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Copii și adolescenți*

*Faza de creștere a dozei*

Doza inițială recomandată este de 0,03 mg/kg\* pentru pacienții copii și adolescenți, iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 2:

**Tabelul 2: Schema de creștere a dozei la pacienții copii și adolescenți**

|  |  |
| --- | --- |
| Pacienți copii și adolescenți (0 până la 18 ani) | |
| Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0) | 0,03 mg/kg\* |
| A doua doză (Săptămâna 2) | 0,1 mg/kg\* |
| A treia doză (Săptămâna 4) | 0,3 mg/kg\* |
| A patra doză (Săptămâna 6) | 0,3 mg/kg\* |
| A cincea doză (Săptămâna 8) | 0,6 mg/kg\* |
| A șasea doză (Săptămâna 10) | 0,6 mg/kg\* |
| A șaptea doză (Săptămâna 12) | 1 mg/kg\* |
| A opta doză (Săptămâna 14) | 2 mg/kg\* |
| A noua doză (Săptămâna 16) | 3 mg/kg\* (doza de întreținere recomandată) |

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC> 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Faza de întreținere*

Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg\* o dată la 2 săptămâni.

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC> 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Pacienți cu IMC> 30*

La pacienţii adulţi, copii și adolescenți cu un indice de masă corporală (IMC) > 30, greutatea corporală utilizată pentru calcularea dozei de Olipudaza alfa este estimată prin următoarea metodă (pentru fazele de creştere şi întreţinere a dozei).

Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei = 30 × (înălţimea reală în m)2

Exemplu:

Pentru un pacient cu:

* IMC de 38
* greutate corporală de 110 kg
* cu o înălțime de 1,7 m.

Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de 30 × 1,72 = 86,7 kg.

*Doze omise*

O doză este considerată omisă atunci când nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată. Atunci când o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrările trebuie programate o dată la 2 săptămâni de la data ultimei administrări.

*In timpul fazei de creștere a dozei*

Dacă se omite 1 perfuzie trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluare creșterii dozei conform schemei utilizate la adulți (Tabelul 1) sau la copii și adolescenți (Tabelul 2).

Dacă sunt omise 2 perfuzii consecutive: trebuie administrată 1 doză cu un nivel mai mic decât ultima doză tolerată (utilizând o doză minimă de 0,3 mg/kg), înainte de a relua creșterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

La următoarea perfuzie programată după o doză omisă, dacă doza administrată este de 0,3 sau 0,6 mg/kg, doza respectivă trebuie administrată de două ori conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

*În timpul fazei de întreținere*

Dacă se omite 1 perfuzie de întreținere: trebuie administrată doza de întreținere și schema de tratament ajustată în consecință.

Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreținere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreținere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreținere (3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreținere consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

*Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor*

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] și aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creștere a dozei. Dacă concentrațiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea iniţială şi > de 2 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), doza de Olipudaza alfa poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creştere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reinițierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creștere a dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți și recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

*Grupe speciale de pacienți*

*Pacienţi vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

*Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

*Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

*Mod de administrare*

Olipudaza alfa este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie.

După reconstituire și diluare, soluția se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absența reacțiilor asociate perfuziei (în cazul reacțiilor asociate perfuziei). Viteza de perfuzare și durata perfuziei (+/- 5 minute) pentru fiecare etapă a perfuziei sunt detaliate în Tabelul 3 și Tabelul 4:

**Tabelul 3: Viteza de perfuzare şi durata perfuziei la pacienţii adulţi**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză mg/kg | Viteza de perfuzare  Durata perfuziei | | | | Durata aproximativă a perfuziei |
|  | Treapta 1 | Treapta 2 | Treapta 3 | Treapta 4 |  |
| 0,1 | 20 ml/h pentru 20 min. | 60 ml/h pentru 15 min. | Nu se aplică | Nu se aplică |  |
| 0,3 până la 3 | 3,33 ml/h pentru 20 min. | 10 ml/h pentru 20 min. | 20 ml/h pentru 20 min. | 33,33 ml/h pentru  160 min. | 1. n. |

**Tabelul 4: Viteza de perfuzare şi durata perfuziei la copii şi adolescenţi**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză mg/kg | Viteza de perfuzare  Durata perfuziei | | | | Durata aproximativă a perfuziei |
| Treapta 1 | Treapta 2 | Treapta 3 | Treapta 4 |
| 0,03 | 0,1 mg/kg/h pentru durata perfuziei | Nu se aplică | Nu se aplică | Nu se aplică | 18 min. |
| 0,1 | 0,1 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,3 mg/kg/h în continuare | Nu se aplică | Nu se aplică | 35 min. |
| 0,3 | 0,1 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,3 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,6 mg/kg/h în continuare | Nu se aplică | 60 min. |
| 0,6 | 0,1 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,3 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,6 mg/kg/h pentru 20 min. | 1 mg/kg/h în continuare | 80 min. |
| 1 | 100 min. |
| 2 | 160 min. |
| 3 | 220 min. |

În timpul perfuziei trebuie monitorizate semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuziei (RAP), cum sunt cefalee, urticarie, pirexie, greață și vărsături, și alte semne sau simptome de hipersensibilitate. În funcție de severitatea simptomelor, perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită și se inițiază tratament medical adecvat, după cum este necesar.

În caz de reacții severe de hipersensibilitate şi/sau anafilactice, tratamentul cu Olipudaza alfa trebuie întrerupt imediat.

La finalul perfuziei (odată ce seringa sau punga de perfuzie este goală), linia de perfuzie trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) utilizând aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a perfuziei.

*Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreținere*

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, poate fi luată în considerare pentru pacienții cărora li se administrează doza de întreținere și care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienților să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

Atunci când se administrează olipudaza alfa, trebuie să fie disponibilă asistenţă medicală adecvată, inclusiv personal instruit cu privire la măsurile de urgenţă. Dacă apar reacţii anafilactice sau alte reacţii acute, se va întrerupe imediat perfuzia, se va iniţia un tratament medical adecvat şi se va solicita consultul unui medic. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locație în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele și vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu și nu trebuie modificate fără supravegherea medicului care a prescris medicamentul. În cazul în care au fost omise doze sau au fost amânate perfuziile, trebuie contactat medicul care a prescris tratamentul.

**Evaluări necesare pentru toți pacienții**

În timpul creșterii dozei, ALAT și ASAT trebuie determinate la aproximativ 24 până la 48 ore după

fiecare perfuzie. Dacă o valoare este > 2 ori peste valoarea inițială și este mai mare comparativ cu intervalul normal, testul trebuie repetat înainte de următoarea perfuzie programată. În funcție de rezultatele testelor, doza poate fi ajustată (repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi întrerupt pentru a permite

monitorizarea transaminazelor, pe baza judecății clinice a medicului.

După ce un pacient este înrolat în program, următoarele evaluări sunt recomandate, dar nu sunt neapărat

necesare. Toate evaluările sunt recomandate la momentul inițierii tratamentului.

Testarea funcției pulmonare și imagistică sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an și apoi la fiecare 6 luni in anii următori.

Alte evaluări sunt recomandate la fiecare 3 luni in primul an si apoi la fiecare 6 luni in anii următori

* Dimensiunea splinei în funcție de SOC local (RMN este preferat).
* Dimensiunea ficatului în funcție de SOC local (RMN este preferat).
* Imagistica pulmonară conform SOC local (tomografia computerizată de înaltă rezoluție este
* preferat).
* Funcția pulmonară (pacienți cu vârsta >5 ani):
  + Capacitatea de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon (DLCo),
  + capacitatea vitală forțată (CVF),
  + Volumul expirator forțat în prima pe secundă (VEF),
  + Capacitatea pulmonară totală (CPT).
* Ecocardiografie doppler.
* Hematologie:
* Hematocrit,
* Hemoglobină,
* Leucocite
* Trombocite
* Biochimie:
* Sodiu,
* Potasiu,
* Calcium,
* Magneziu,
* Proteine totale,
* Albumine,
* Glicemie,
* Creatinină
* Urea,
* Lactat dehidrogenaza,
* Creatinin fosfokinaza.
* Probe hepatice:
* ALAT,
* ASAT,
* Gamma-GT,
* Bilirubină totală si directă.
* Profil lipidic:
* Colesterol total,
* HDL Colesterol,
* LDL Colesterol,
* VLDL Colesterol,
* Trigliceride,
* Probe de coagulare:
* Timp de protrombină,
* Timp partial de trombolastină,
* INR,
* D-dimerii.
* Chitotriozidaza

**Contraindicații**

Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.

**IV. Criterii de intrerupere a tratamentului**

* Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.
* Lipsa oricărui beneficiu clinic și/sau paraclinic după minim 1 an de tratament.

**V. Prescriptori**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică, pediatrie și genetică umană.

*NOTĂ:* Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Niemann-Pick se face trimestrial/semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Timișoara (Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu“) pentru copii şi adulţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 370, cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB GOVITECAN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 370, cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB GOVITECAN**

**I. Indicația terapeutică**

**1. Cancer mamar triplu negativ**

Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat.

**2. Cancer mamar HR pozitiv/HER2 negativ**

**Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor horomonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin doua terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiul avansat**

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

1. **Criterii de includere:**
2. **Cancer mamar triplu negativ**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-2;
* Pacienți cu cancer mamar nerezecabil, local avansat sau metastatic, triplu negativ, care au utilizat anterior cel puțin două linii de terapie sistemica din care cel puțin una pentru boală în stadiu avansat;
* Status triplu negativ: receptori hormonali negativi si HER2 negativ - IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-
* Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă;

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

1. **Cancer mamar HR pozitiv/HER2 negativ**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-2;
* Pacienți cu cancer mamar nerezecabil sau mestazat, receptor hormonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice susplimentare pentru boală în stadiul avansat
* Status HER2 negativ: IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH –
* Tratament anterior cu:
* Chimioterapie pe bază de taxan în orice etapă a tratamentului- daca nu prezintă contraindicație medicală
* Inhibitor CDK 4/6 în orice etapă a tratamentului- dacă nu prezintă contraindicație medicală
* Hormonoterapie în orice etapă a tratamentului
* Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

1. **Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi;
* Alte afecțiuni – cardiace, infecțioase, etc. – care, în opinia medicului curant, contraindică utilizarea medicamentului;
* Sarcină sau alăptare;
* Tratament anterior cu inhibitori de topoizomerază 1.

**III. Tratament**

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

**Dozaj și administrare:**

* Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, ziua 1 și ziua 8 a ciclurilor de tratament de 21 de zile;
* Înainte de administrarea fiecărei doze, se recomandă tratament de prevenire a reacțiilor asociate perfuziei si de prevenire a stărilor de greață și vărsături induse de chimioterapie;
* Dizolvarea se face cu ser fiziologic, iar administrarea se face în 3 ore (pentru primul ciclu), în 1-2 ore pentru ciclurile ulterioare; punga de perfuzie trebuie acoperită (ferită de lumină) în timpul administrării, până la finalizarea tratamentului.

*Modificarea dozei pentru reacții asociate perfuziei*

Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită permanent în cazul în care apar reacții asociate perfuziei care pun viața în pericol.

*Modificarea dozei pentru reacții adverse*

Pentru modificările dozei pentru abordarea reacțiilor adverse în cazul administrării de sacituzumab govitecan consultați RCP-ul produsului. Doza de sacituzumab govitecan nu trebuie crescută din nou după reducerea unei doze ca urmare a reacțiilor adverse apărute.

*Grupe speciale de pacienți*

*Vârstnici –* nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt limitate.

*Insuficiență hepatică –* nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie ≤ 1,5 limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT] < 3 LSVN). Siguranța sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu bilirubinemie > 1,5 LSVN sau la pacienții fără metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 3 LSVN sau la pacienții cu metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 5 LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la acești pacienți.

*Insuficiență renală –* nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [ClCr] ≤ 15 ml/min).

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Trasabilitate* – pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție in foaia de observatie clinică.

*Neutropenie –* Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viața pericol. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de 1.500/mm3 în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1.000/mm3 în ziua 8 a oricărui ciclu. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară a pacientului, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței febrei neutropenice. Tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și modificarea dozei pot fi necesare din cauza neutropeniei severe.

*Diaree* – Sacituzumab govitecan poate provoca diaree severă. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței diareii de gradul 3-4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la ≤ gradul 1. La debutul diareii și în cazul în care nu este detectată nicio cauză de natură infecțioasă, trebuie inițiat tratamentul cu loperamidă. Pot fi luate și măsuri de sprijin suplimentare (de exemplu, terapia cu lichide și electroliți), conform indicațiilor clinice. La pacienții care prezintă un răspuns colinergic excesiv la tratamentul cu sacituzumab govitecan (de exemplu crampe abdominale, diaree, salivare etc.), pentru tratamentele ulterioare cu sacituzumab govitecan se poate administra o terapie corespunzătoare (de exemplu atropină).

*Hipersensibilitate* – Sacituzumab govitecan poate cauza hipersensibilitate severă sau care poate pune viața pericol. La pacienții tratați cu sacituzumab govitecan se recomandă tratament înainte de perfuzie, inclusiv cu antipiretice, blocante ale H1 și H2 sau corticosteroizi (de exemplu 50 mg de hidrocortizon sau echivalent, prin administrare orală sau intravenoasă). Pacienții trebuie ținuți sub observație strictă pentru reacții care pot să apară în timpul fiecărei perfuzii și timp de cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie cu sacituzumab govitecan. Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată cu perfuzia. În cazul unei reacții anterioare la sacituzumab govitecan, premedicațiile pentru ciclurile ulterioare includ dexametazonă 20 mg PO administrată cu 12 ore și 6 ore înainte de tratament. Pacienții vor primi dexametazonă 8 mg sau 12 mg PO cu 30 până la 60 de minute înainte de tratament, ca parte a protocolului antiemetic. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită definitiv în cazul în care apar reacții asociate cu perfuzia care pun viața în pericol.

*Greață și vărsături* – Sacituzumab govitecan este emetogen. Se recomandă tratamentul preventiv antiemetic cu două sau trei medicamente (de exemplu dexametazonă în asociere cu un antagonist de receptor 5-hidroxitriptamină 3 [5-HT3] sau cu un antagonist al receptorului neurokinină-1 [NK-1], precum și alte medicamente, pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV). Tuturor pacienților trebuie să li se pună la dispoziție medicamente pentru administrare la domiciliu, cu instrucțiuni clare pentru prevenirea și tratarea grețurilor și a vărsăturilor.

*Utilizarea la pacienții cu activitate UGT1A1 redusă SN-38* (subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan) este metabolizată prin uridin difosfat glucuronozil transferază (UGT1A1). Variantele genetice ale genei UGT1A1, precum alelele UGT1A1\*28, determină o activitate enzimatică UGT1A1 redusă. Persoanele care sunt homozigote pentru alelele UGT1A1\*28 prezintă un risc potențial crescut pentru neutropenie, neutropenie febrilă și anemie și pot prezenta un risc crescut pentru alte reacții adverse în urma inițierii tratamentului cu sacituzumab govitecan. Pacienții cu activitate UGT1A1 redusă cunoscută trebuie monitorizați strict pentru reacții adverse. Când nu se cunoaște acest status, nu este necesară testarea funcției UGT1A1, deoarece abordarea reacțiilor adverse, inclusiv modificările dozei recomandate, va fi identică pentru toți pacienții.

*Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei –* femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze. Pacienții de sex masculin cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

*Gravidele și femeile aflate la vârsta fertilă* trebuie informate despre eventualele riscuri pentru făt. La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu sacituzumab govitecan.

*Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje* – Sacituzumab govitecan are influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețeală, oboseală.

**Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se presupune că inhibitorii sau inductorii de UGT1A1 vor crește sau, respectiv, vor scădea expunerea la SN-38.

* *Inhibitori ai UGT1A1* – Administrarea concomitentă de sacituzumab govitecan cu inhibitori ai UGT1A1 poate crește incidența reacțiilor adverse, din cauza unei posibile creșteri a expunerii sistemice la SN-38. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu propofol, ketoconazol, inhibitori ai tirozin kinazei EGFR).
* *Inductori ai UGT1A1* – Expunerea la SN-38 poate fi redusă substanțial la pacienții tratați concomitent cu inductori ai enzimei UGT1A1. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inductori ai UGT1A1 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, ritonavir, tipranavir).

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

* Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient, dar nu mai rar de 6 luni;
* Evaluări de laborator – hemoleucogramă, biochimie la inițierea tratamentului – 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. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

* la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;
* sarcina/alăptare;
* decizia/decesul pacientului.

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

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 373 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 374 cod (L04AA03): DCI IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 374 cod (L04AA03): DCI IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE**

**I. Indicaţia terapeutică**

Adulţi, adolescenți şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienţii care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) compatibil.

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulţi, adolescenți şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste cu anemie aplastică dobândită moderată sau severă de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată care:

* + - nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH),
    - nu au disponibil un donator de CSH compatibil.

**III. Criterii de excludere**

* + - hipersensibilitate la la substanţa activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
    - hipersensibilitate la orice alt preparat gamaglobulinic de cal.

**IV. Tratament**

Numai medicii cu experiență în tratamentul imunosupresor trebuie să utilizeze Imunoglobulina anti-limfocite. Trebuie administrat în unităţi dotate din punctul de vedere al echipamentelor şi personalului, cu resurse medicale adecvate de laborator şi auxiliare pentru pacienţii internaţi.

**1. Doze:**

Recomandările privind dozele sunt în funcţie de greutatea corporală (gc).

Doza totală recomandată este de 160 mg/kg gc, administrată ca parte a tratamentului imunosupresor standard, după cum urmează:

* + - 16 mg/kg gc şi zi timp de 10 zile sau
    - 20 mg/kg gc şi zi timp de 8 zile sau
    - 40 mg/kg gc şi zi timp de 4 zile.

Imunoglobulina anti-limfocite este destinat pentru administrare intravenoasă şi trebuie administrat, de preferinţă, printr-o venă centrală cu debit mare. Pentru modalitatea de administrare a tratamentului a se consulta RCP produs.

**2. Monitorizare:**

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru evenimente adverse în timpul tratamentului şi după tratament. Tratamentul evenimentelor adverse trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Recomandările privind monitorizarea şi abordarea terapeutică a evenimentelor adverse:

| Eveniment advers | Recomandările privind monitorizarea şi abordarea terapeutică |
| --- | --- |
| Anafilaxie, inclusiv afectare respiratorie | Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începerea tratamentului. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în ceea ce priveşte anafilaxia, inclusiv afectarea respiratorie, iar tratamentul trebuie oprit în caz de apariţie a anafilaxiei. |
| Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC) | Dacă apare SEC, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Există un posibil risc de sindrom de eliberare de citokine, care poate fi letal. |
| Trombocitopenie şi neutropenie | Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe şi fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. |

***Grupe speciale de pacienţi***

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienţei renale sau hepatice asupra farmacocineticii Imunoglogulinei anti-limfocite.

*Copii și adolescenți*

Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că eficacitatea la copiii şi adolescenţii cu anemie aplastică este similară cu cea la adulţi, în condiţiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulţi, pe durate de tratament similare.

Totuşi, pe baza datelor dintr-un program de tratament de ultimă instanță, obţinerea răspunsului hematologic ar putea să aibă mai puţin succes la copiii cu vârsta între 2 şi 11 ani din subgrupul de copii şi adolescenţi cu anemie aplastică foarte severă, comparativ cu copiii mai mari sau cu pacienţii adulţi cu anemie aplastică foarte severă.

*Pacienţi vârstnici ( ≥65 de ani)*

Experienţa clinică la pacienţii vârstnici nu a identificat diferenţe între răspunsurile la pacienţii vârstnici şi cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienţii vârstnici.

*Anafilaxie/testare cutanată*

Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începerea tratamentului. O abordare conservatoare, convenţională utilizează în prealabil testarea epicutanată cu Imunoglogulina anti-limfocite nediluat. Dacă pacientul nu prezintă o papulă eritematoasă în decurs de zece minute după înţepare, se continuă cu testarea intradermică cu Imunoglogulina anti-limfocite 0,02 ml diluată cu soluție salină (1:1000 v/v), cu o injecţie separată de control cu soluţie salină, cu volum similar. Se evaluează rezultatul după 10 minute.

O papulă eritematoasă la locul injecţiei cu Imunoglogulina anti-limfocite cu diametrul de 3 milimetri sau mai mare, comparativ cu locul injecţiei de control cu soluţie salină (sau un rezultat pozitiv la testul prin înţepătură) sugerează sensibilitate clinică şi o posibilitate crescută de reacţie alergică sistemică.

***Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune***

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Când doza de corticosteroizi şi alte imunosupresoare este redusă treptat, este posibil să apară unele reacţii, mascate anterior. În aceste condiţii, pacienţii trebuie observați cu deosebită atenţie pe durata tratamentului și după încetarea acestuia.

**3. Premedicaţie**

Se recomandă administrarea unei premedicaţii cu corticosteroizi şi antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anti-limfocite, în conformitate cu ghidurile locale de tratament. Antipireticele pot, de asemenea, să crească tolerabilitatea perfuziei.

**4. Tratamentul imunosupresor concomitent**

Imunoglobulina anti-limfocite este administrat cel mai frecvent cu ciclosporină A.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

* + - Întrucât nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu Imunoglobulina anit-limfocite, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
    - Dacă apare sindromul de eliberare a citokinelor, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
    - Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe şi fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
    - Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

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

*Trasabilita*te

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie in foaia de observatie a pacientului.

*Infecţie*

Din cauza naturii bolii şi a efectelor imunosupresoare, infecţiile oportuniste (bacteriene şi fungice) sunt foarte frecvente. S-a raportat, de asemenea, septicemie. Riscul de infecţii este sporit la administrarea Imunoglobulinei anti-limfocite în asociere cu alte imunosupresoare. Există un risc crescut de reactivare virală (de exemplu citomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barr [EBV], virus herpes simplex [HSV]).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenţie pentru a depista semnele de infecţie şi tratamentul trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

*Reacţii mediate imun*

În cazuri rare, s-au raportat reacţii imunomediate grave. S-au raportat semne clinice asociate cu anafilaxia, alte reacţii asociate perfuziei, boala serului şi simptome asociate, cum sunt erupţie cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane şi durere. O reacţie sistemică cum este erupţia cutanată generalizată, tahicardia, dispneea, hipotensiunea arterială sau anafilaxia exclude orice administrare suplimentară de Imunoglobulina anit-limfocite.

Se recomandă administrarea de corticosteroizi şi antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anit-limfocite. Antipireticele pot fi, de asemenea, administrate pentru a creşte tolerabilitatea la perfuzia de Imunoglobulina anit-limfocite.

*Trombocitopenie și neutropenie*

Tratamentul poate exacerba trombocitopenia şi neutropenia.

*Teste ale funcţiei renale şi hepatice*

La pacienţii cu anemie aplastică şi alte tulburări hematologice cărora li s-a administrat Imunoglobulina anti-limfocite, s-au observat rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice şi funcţiei renale.

*Utilizarea concomitentă a vaccinurilor*

Vaccinarea nu este recomandată în asociere cu tratamentul cu Imunoglobulina anti-limfocite, întrucât eficacitatea vaccinurilor poate fi redusă. Trebuie consultate informaţiile privind prescrierea respectivului vaccin pentru a stabili intervalul potrivit pentru vaccinare, în legătură cu tratamentul imunosupresor.

*Agenţi transmisibili*

La administrarea unor medicamente preparate din sânge de cal şi uman, posibilitatea transmiterii de agenţi infecţioşi nu poate fi complet exclusă. Această atenționare se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau emergente şi altor patogeni.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane trebuie iniţiat şi monitorizat de către medici cu specialitatea Hematologie, Onco-hematologie pediatrică.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR**

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad crescut de imobilizare.

**I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:**

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

* 1. după artroplastia de şold;
  2. după artroplastia de genunchi;
  3. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
  4. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;
  5. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);
  6. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;
  7. în chirurgia tumorală.

**2. Pacienţii oncologici** supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenţă de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienţii cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situaţii**: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

**II. Tratament (doze, perioada de tratament):**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tip HGMM** | **Indicaţii autorizate în trombo-profilaxie** | **Doze recomandate** | **Durata** |
| **Dalteparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare | Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza |
| Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 5000 UI/zi | Durata medie e de 5 - 7 zile; |
| Profilaxia trombozelor la pacienţii constrânşi la limitarea mobilizării datorită unor afecţiuni medicale acute | 5000 UI/zi | Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienţilor cu mobilitate restricţionată |
| **Enoxaparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 40 mg/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| Profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii imobilizaţi la pat datorită unor afecţiuni medicale acute, inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, infecţiile severe şi bolile reumatismale | 40 mg/zi | Minimum 6 zile şi va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului |
| **Nadroparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,3 ml/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,3 ml şi/sau 0,4 ml şi/sau 0,6 ml/zi în funcţie de greutatea pacientului şi de momentul operator | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| **Reviparinum** | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,25 ml/zi - risc moderat; | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,6 ml/zi | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| **Tinzaparinum** | Profilaxia trombozei venoase postoperatorii la pacienții cu risc moderat de tromboză (chirurgie generală) | 3500 UI/zi | Durata medie 7 - 10 zile |
| Profilaxia trombozei venoase la pacienții cu risc mare de tromboză (ex. artroplastia de șold) | 4500 UI/zi | Durata 7-10 zile |
| **Fondaparinux** | Profilaxia trombozei venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice (ex. Intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal) | 2.5 mg/zi | Durata 5-9 zile |
| Prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase la adulţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior. | 2.5 mg/zi | Durata 5-9 zile sau până la 24 zile la pacienţii la care s-a practicat o intervenţie chirurgicală pentru fractură de şold |
| Prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi cu afecţiuni medicale consideraţi a avea risc crescut de ETV şi care sunt imobilizaţi datorită unor boli acute. | 2.5 mg/zi | Durata 6-14 zile |
| **Rivaroxabanum** | Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi | Tratament inițiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală și continuat:   * 5 săptămâni pentru indicația în chirurgia șoldului; * 2 săptămâni pentru indicația în chirurgia genunchiului; |
| **Apixabanum** | prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului | 2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament inițiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuat:   * 32 de zile pentru artroplastia de sold * 10 pana la 14 zile pentru artoplatia de genunchi |
| **Dabigatranum etexilatum** | Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului | 110 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament initiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale si continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile |

**Durata tromboprofilaxiei prelungite** este următoarea:

**1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră**

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

**2. Pacienţii oncologici:**

* 1. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operaţie;
  2. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenţa, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

**3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi**

* 1. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;
  2. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

**4. Alte situaţii:**

* 1. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)**
  2. Pentru **pacienţii cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

**III. Monitorizarea tratamentului**

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite **de urgenţă** pacientul la medicul specialist.

**IV. Criterii de excludere din tratament:**

* 1. stări hemoragice;
  2. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

**V. Reluarea tratamentului**

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboză venoasă profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

**VI. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM\*\*1, ANIFROLUMABUM\*\*1** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

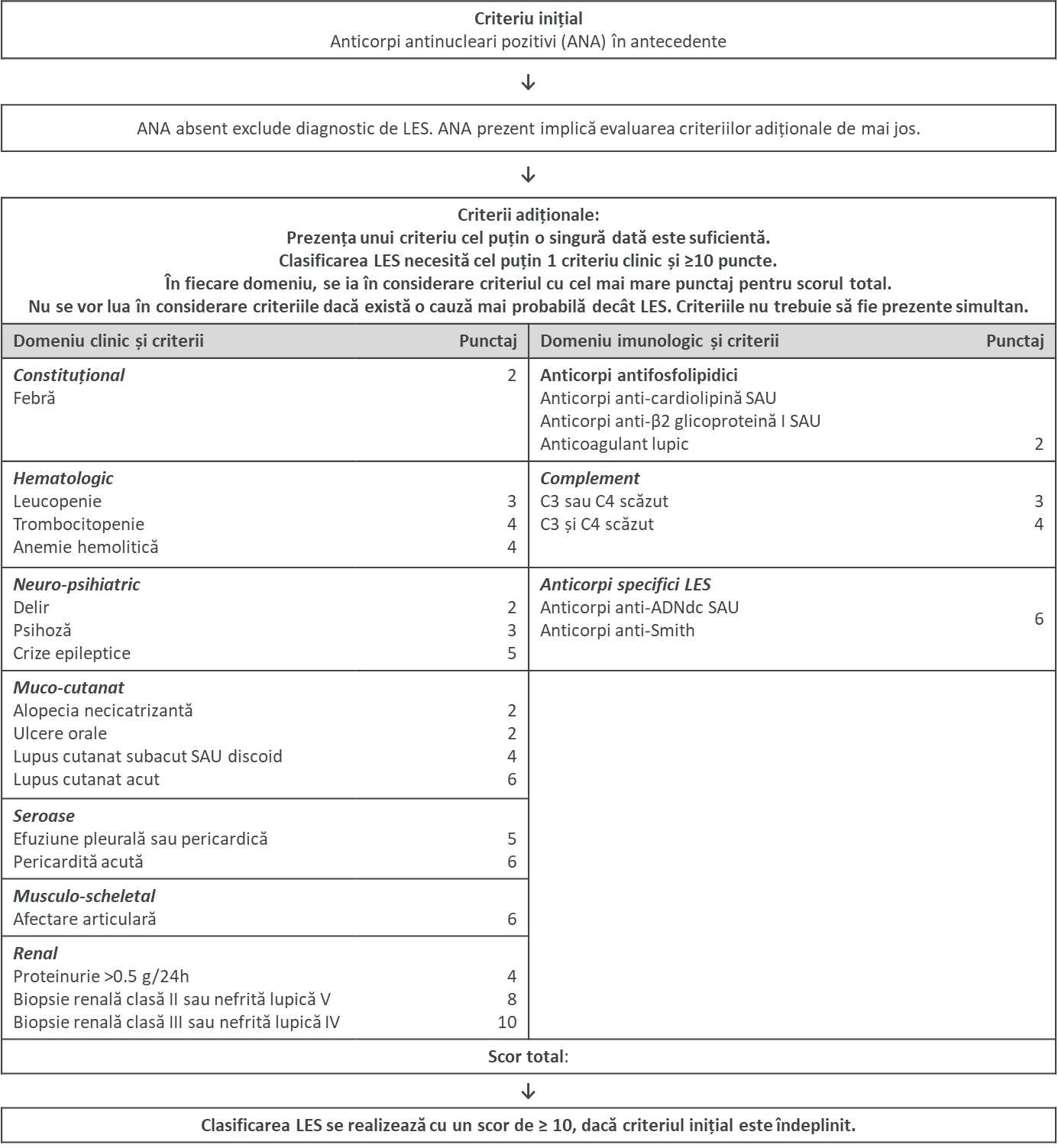
**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM\*\*1, ANIFROLUMABUM\*\*1**

**I. INTRODUCERE**

I.1. **Definiția afecțiunii**. Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele și țesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranței la „self ” și producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari și anticorpii anti-fosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare și tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacțiunea dintre *factorii de mediu* (radiațiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu *factorii hormonali* (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului și metaboliților intermediari) și *factorii imunologici* (creșterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficiența înnăscută sau dobândită a unor fracțiuni de complement cum este C1q), pe un *teren genetic* predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) și clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea și supraviețuirea limfocitelor B, autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare și tisulare caracteristice bolii.

I.2. **Prognostic terapeutic**. Tratamentul în LES a contribuit la o creștere importantă a ratei de supraviețuire a pacienților cu această suferință și, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absența tratamentului, majoritatea pacienților decedau din cauza activității bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecții sau neoplazii. Totuși, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienților cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare față de populația generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienți, pe când o proporție crescută de pacienți (55-70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistența activității bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă și corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creșterea morbidității și mortalității, dar și în productivitate scăzută, alterarea calității vieții și costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienții cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenței puseelor de activitate a bolii și pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ și insuficiențe pluri-viscerale.

I.3. **Diagnosticul LES**. Medicul de specialitate stabilește diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească și criteriile de clasificare EULAR/ACR din 2019 prezentate în Tabelul 1, cu definițiile aferente din Tabelul 2.

*Tabel 1. Criterii de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)*

*Tabel 2. Definiția criteriilor de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)*

|  |  |
| --- | --- |
| **Criteriu** | **Definiție** |
| Anticorpi antinucleari (ANA) | Pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului |
| Febră | >38,3° Celsius |
| Leucopenie | <4 000/mm³ |
| Trombocitopenie | <100 000/mm³ |
| Anemie hemolitică | Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut și test Coombs pozitiv (antiglobulină directă) |
| Delir | Caracterizat prin (1) modificarea conștienței sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, și (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la <2 zile, și (3) fluctuația simptomelor pe parcursul zilei, și (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziției, sau a afectului (de exemplu neliniște, inversarea ciclului somn/ veghe) |
| Psihoză | Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale și/ sau halucinații fără conștientizare și (2) absența delirului |
| Criză epileptică | Convulsii primare generalizate sau convulsii parțiale/ focale |
| Alopecia necicatrizantă | Observată de un medic\* |
| Ulcere orale | Observate de un medic\* |
| Lupus cutanat subacut SAU discoid | Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic\*: erupție cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită.  Lupus eritematos discoid observat de un medic\*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului.  Modificările sunt prezente la biopsie.  Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică.  Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea membranei bazale. |
| Lupus cutanat acut | Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic\*.  Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice.  Lupus cutanat acut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut. |
| Efuziune pleurală sau pericardică | Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele |
| Pericardită acută | Cel puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN). |
| Afectare articulară | Oricare dintre (1) sinovită a cel puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) artralgii în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute. |
| Proteinurie >0,5g/ 24h | Proteinurie >0,5g/ 24h sau raport proteine/creatinină în urină. |
| Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003 | Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hipercelularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică.  Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica și prin imunofluorescență sau microscopie electronică. |
| Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003 | Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează <50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială.  Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect ‘anse de sârmă’, dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă. |

\*Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

**II. MANAGEMENTUL LES**

Tratamentul LES, evaluarea activității bolii, criterii de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab, anifrolumab.

II.1. **Tratamentul LES**. Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienîi; interpretarea testelor de laborator va ține cont de valorile normale ajustate funcție de vârstă.

II.1.1. *Măsuri generale*:

* evitarea expunerii la radiații ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecție solară de peste 30;
* evitarea creșterii fotosensibilității prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);
* dietă echilibrată cu restricții adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglucidică etc.);
* prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ținta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ținta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunțarea la fumat;
* prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunțarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonați când doza de glucocorticoizi depășește 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;
* prevenirea infecțiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu vegetații, profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* la pacienții in tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
* imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală și anti-hepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) și vaccinare antipneumococică (pacienții cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcțional și deficitului de complement); este contraindicată la acești pacienți imunizarea cu vaccinuri vii;
* sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepție;
* prevenirea progresiei către insuficiență renală a pacienților cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanților de angiotensină;
* screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. *Terapie farmacologică*

a) *Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES*:

* **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral, în formele ușoare și moderate, în doză zilnică ≤ 20 mg, cu reducere graduală. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4-6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil. În acest caz, doza zilnică maximă recomandată de întreținere este de ≤ 5 mg/ zi. Administrarea pe termen lung implică riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.
* **imunomodulatoarele**:
* **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200-400 mg/zi (5-7 mg/kg corp) oral. Pentru pacientii pediatrici cu LES doza nu va depăși 5mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranța digestivă ș.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).
* **dapsona (**utilizată doar la adulți**)**  în doză de 100-200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.
* **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.
* **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depasi dozele recomandate la adulti). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH („National Institute of Health”), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m2 suprafață corporală, in cazurile de LES pediatric se incepe cu 500 mg/m2 suprafață corporală, cu posibila crestere functie de toleranta), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului „Euro-Lupus Nephritis Trial” cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiți să se hidrateze corespunzător (1500-2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH („gonadotropin-releasing hormone”). O relație pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiurectic).
* **azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosfamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.
* **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.
* **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depași dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
* **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10-20 mg/săptămână sau in cazurile de LES pediatric 10-15mg/m2/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
* **leflunomida** (utilizata doar la adulți) în doza uzuală de 10-20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
* **tratamentul simptomatic**:
* **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstițială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
* în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) *Terapii medicamentoase biologice în LES*

* **Belimumab (DCI: Belimumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcționat împotriva formei solubile a sBLyS („soluble B lymphocyte stimulator”), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafața limfocitului B, cu alterarea funcției și supraviețuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii in varsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.
* **Anifrolumab (DCI: Anifrolumabum**) este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 îndreptat împotriva subunității 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), ce determină inhibarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I și, de asemena, internalizarea IFNAR1. Anifrolumab reglează dezechilibrul dintre imunitatea adaptivă și cea înnăscută prezentă în LES prin blocarea diferențierii plasmocitelor și normalizarea subseturile de celule T periferice. Anifrolumab este indicat ca terapie asociată în tratamentul pacienților adulți cu LES activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de anticorpi, în ciuda utilizării tratamentului standard.

II.2. **Evaluarea activității bolii**

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab sau anifrolumab și se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessement - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” - Tabel 3). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu și variază între 0-105, cu următoarea semnificație:

* 0: remisiune completă;
* 1-5: activitate ușoară;
* 6-10: activitate moderată;
* 11-19: activitate intensă;
* > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES („flare”), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessement Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index”) prezentat în Tabelul 4. Acest indice necesită și evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activității bolii, medicul de specialitate utilizează PGA („Physician Global Assessement”), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absența bolii; 1 reprezintă boală cu activitate ușoară; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Figura** 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) | | | | | | |
|  | | | | | | |
| La această evaluare, activitatea LES este: | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| 0 |  | 1 |  | 2 |  | 3 |
| absentă |  | ușoară |  | moderată |  | severă |
| *Instrucțiuni*: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4. | | | | | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel** 3. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES | | |
|  | *definiție* | *scor* |
| crize epileptice | debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecții, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare. | 8 |
| psihoză | afectarea capacității de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut sărăcit al gândirii, gândire marcat ilogică, comportament bizar, catatonic sau dezorganizat. Se exclud uremia și medicamentele. | 8 |
| sindrom organic cerebral | funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei și a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conștiență cu reducerea capacității de concentrare și incapacitatea de susținere a atenției la mediu, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburare a percepției, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolență diurnă, creșterea sau descreșterea activității psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecții și medicamentele. | 8 |
| afectare vizuală | modificări oculare și retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, medicamentele și infecțiile. | 8 |
| afectarea nervilor cranieni | neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii. | 8 |
| cefalee lupică | cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee. | 8 |
| cerebrovascular | accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza și hipertensiunea arterială. | 8 |
| vasculită | ulcerație, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială „în așchie” SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă. | 8 |
| artrită | cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție sau lichid articular). | 4 |
| miozită | durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară. | 4 |
| cilindri urinari | cilindri hematici, granulari sau eritrocitari. | 4 |
| hematurie | > 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecțiile, alte cauze. | 4 |
| proteinurie | > 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creștere recentă cu 0,5/24 de ore. | 4 |
| piurie | > 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția. | 4 |
| rash | rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent. | 2 |
| alopecie | cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză. | 2 |
| ulcere mucoase | ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente | 2 |
| pleurezie | durere toracică pleuritică clasică și severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală. | 2 |
| pericardită | durere pericardică clasică și severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică. | 2 |
| complement scăzut | scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului | 2 |
| creșterea legării ADN | >25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA | 2 |
| febră | > 38° C în absența infecției. | 1 |
| trombocitopenie | < 100000/mm3 | 1 |
| leucopenie | < 3000/mm3 în absența unor cauze medicamentoase. | 1 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel** 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES | |
| **Puseu de boală ușor sau moderat** | **Puseu de boală sever** |
| creșterea SLEDAI cu > 3 puncte | creșterea SLEDAI cu > 12 puncte |
| apariție nouă sau agravare:   * lupus cutanat (discoid, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos); * ulcere nazo-faringiene; * pleurită; * pericardită; * artrită; * febră în cadrul bolii. | apariție nouă sau agravare:   * neuro-lupus; * vasculită; * nefrită; * miozită; * trombocite < 60000/mm3; * anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL; * manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison. |
| creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison | tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison |
| adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză | adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES |
| creșterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5 | creșterea PGA cu > 2,5 |

II.3. **Tratamentul biologic cu belimumab și anifrolumab**

II.3.1. **Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumab, anifrolumab**

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 si 18 ani pentru pacienți pediatrici (doar Belimumab se poate administra la pacienții pediatrici)

2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare EULAR/ ACR 2019;

3. LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI ≥ 6, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicația de belimumab sau anifrolumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajusteaza corespunzator):

* hidroxiclorochină 200-400 mg/zi;
* azatioprină 1-2,5 mg/kg corp/zi;
* micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
* ciclosporină A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
* metotrexat 15-20 mg/săptămână;
* leflunomidă 10-20 mg/ zi;
* ciclofosfamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 5 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab):

* anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
* anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
* anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului oricând pe parcursul evoluției bolii.

7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 1 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab).

II.3.2. **Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul biologic**

1. **Anticorpi anti-BlyS: Belimumab**

* LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 1,5 g/24 de ore și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).
* LES cu afectare neurologică severă curentă.
* LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
* LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
* pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
* pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
* pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
* hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.
* sarcina și alăptarea.
* pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
* administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
* afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
* orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
* atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.
* lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
* pierderea calității de asigurat.
* pentru cazurile de LES pediatric se utilizeaza doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienti.

1. **Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

* LES cu afectare renală severă curentă: raport proteine urinare/creatinină urinară > 2 mg/mg și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente). Au fost excluși din studii pacienții care prezentau nefrită lupică activă severă.
* LES cu afectare severă curentă la nivelul sistemului nervos central.
* LES în terapie asociată cu alte terapii biologice. Este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.
* LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.
* Pacienți cu infecție activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecția nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Nu trebuie administrat la pacienții cu tuberculoză activă.
* Hipersensibilitate sau alergie la anifrolumab sau la orice component din preparat.
* Nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potențial.
* Pacienți cu stări de imunodeficiență severă primară.
* Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate concomitent cu anifrolumab nu este recomandată.
* Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
* Orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
* Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
* Pierderea calității de asigurat.

II.3.3. **Criterii de continuare a terapiei cu belimumab sau anifrolumab**

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea a cel puțin unui criteriu la fiecare 24 săptămâni:

1. scăderea SELENA-SLEDAI
2. reducerea necesarului de glucocorticoizi față de doza inițială dinaintea începerii tratamentului biologic.
3. menținerea sau reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA)
4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul biologic se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab sau anifrolumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul biologic.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

II.3.4. **Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab sau anifrolumab**

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab sau anifrolumab.

II.3.5. **Administrarea tratamentului biologic**

1. **Anticorpi anti-BLyS: Belimumab**

* Tratamentul cu belimumab trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic calificat cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.
* Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
* Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

1. **Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

* Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratarea LES.
* Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menținut un interval minim de 14 zile între doze.
* Administrarea de anifrolumab poate determina reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab. Dacă apare o reacție gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat.
* Toate reacțiile de hipersensibilitate la anifrolumab au fost raportate la primele 6 perfuzii, dar riscul de apariție a unei astfel de reacții trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Reacțiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată și nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab.
* Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la anifrolumab. Perfuziile cu anifrolumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

II.3.6. **Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab**

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

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

* informații demografice și generale despre pacient;
* diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile EULAR/ACR 2019;
* istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
* antecedente semnificative și comorbidități;
* evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
* evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
* evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
* rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
* alte teste de laborator relevante;
* justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
* preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
* apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab sau anifrolumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab sau anifrolumab (vezi cap. II.3.5).

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

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

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

Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.

Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional).

**I. Criterii de diagnostic**

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

* Consimţământul informat al pacientului
* Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
* Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
* Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
* Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
* Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
* Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

**II. Principii terapeutice în BII**

* 1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.
  2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
  3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului).
  4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii).

**III. Tratamentul standard**

**1. Colita ulcerativă:**

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

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

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

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

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

1. **Boala Crohn (BC)**

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

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

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

**IV. Tratamentul biologic (agenti biologici si alte produse de sinteză țintite)**

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, upadacitinib):

**1. Boala Crohn:**

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

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

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

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

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzand terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina și/sau Metrotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

**2. Colita ulcerativă**

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.

NOTĂ

* **Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
* **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional
* **Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au incetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau in cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
* **Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată pana la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.
* **Upadacitinib se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.**

**A. Tratamentul de inducţie:**

* **Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:**
* la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
* la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
* copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
* copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare **2** săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni
* **Infliximab - original şi biosimilar**
* la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de intretinere.

* **Vedolizumab**
* La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
* pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
* În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 si S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
* **Ustekinumab**
* Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
* Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 1. mg - 4 flacoane |

* **Tofacitinib**
* Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
* Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
* Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm3, valoarea Hb< 9g/dl
* **Upadacitinib**
* Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
* La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
* Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
* Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală , o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
* La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
* La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
* Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
* cu vârsta de 65 de ani și peste;
* cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
* cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţi cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 109 celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 109 celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

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

* **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
* **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
* In schema de mentinere ***switch-ul de la infliximab intravenos ( in schema de mentinere)*** la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos ( adica in locul dozei programate pentru administrarea iv).
* Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani.
* Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.
* In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
* Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
* Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
* **Adalimumab** (original si biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.
* **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
* La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.
* La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
* Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.
* Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.
* **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
* Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
* Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
* Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.
* **Tofacitinib**
* Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
* Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
* Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut depentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
* Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
* La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

**Nota bene!**

* Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exlude melanomul.
* Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.
* **Upadacitinib**
* Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
  + doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
  + La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
  + Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
* La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
* În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
* Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
  + O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
  + La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
  + Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
* La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
* În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

**C. Evaluarea răspunsului terapeutic**

**Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF** va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

**Răspunsul terapeutic la Vedolizumab** va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

**Evaluarea răspunsului la ustekinumab** se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

**Evaluarea răspunsului la tofacitinib** se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi,iar in cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs.

**Evaluarea răspunsului la upadacitinib** se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic dupa 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

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

1. ***Pentru boala Crohn***:

* Remisiune clinică (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
* Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
* Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

1. ***Pentru colita ulcerativă***:

* Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
* Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
* Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
* Monitorizare după obţinerea remisiunii

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

* Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

* Verificarea complianţei la tratament
* Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
* Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
  + Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
  + Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

* Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
* Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar si invers sau intre biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
* La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii in specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”