**ANEXA**

**MODIFICĂRI**

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

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

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

**I. Indicaţie:**

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta şi exerciţiul fizic ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau asociată altor medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

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

1. **Monoterapie:** atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau a contraindicației.
2. **Dublă terapie:**
3. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
4. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
5. Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
6. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
7. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
8. **Triplă terapie:**
9. Empagliflozinum cu Metformin şi Sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
10. Empagliflozinum cu Metformin şi inhibitori ai DPP4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
11. Empagliflozinum cu Metformin şi agonişti ai receptorului de GLP1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
12. Empagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

**Criterii de excludere:**

* DZ tip I
* Vârsta ≥ 85 de ani
* Vârsta sub 18 ani
* pacienţi cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţi cărora li se efectuează dializă
* Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

**III. Doze şi mod de administrare**

Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie si terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m2 şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi.

Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu 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**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări speciale la grupe speciale de pacienţi**

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

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

2. Insuficienţă renală\*)

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

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

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

\*) Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

3. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienţi.

4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcţie de vârstă. La pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleţie volemică. Din cauza experienţei terapeutice limitate la pacienţii cu vârsta de 85 ani şi peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

5. Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea administrării empagliflozin la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa 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. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA**

**I. Indicație**

**Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată**

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare doua copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații ale genei MAN2B1 care afecteaza activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule și organe, ducand la aparitia simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinata fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

**II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa**

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomaliile scheletice și afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

**1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:**

* La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
* Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
* La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
* Scăderea pragului de percepție a durerii.
* La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
* Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
* Imunodeficiență și infecții
* Pierderea auzului
* Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestarile clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu rotile și nu vor fi niciodată independenți social.

În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e buna, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

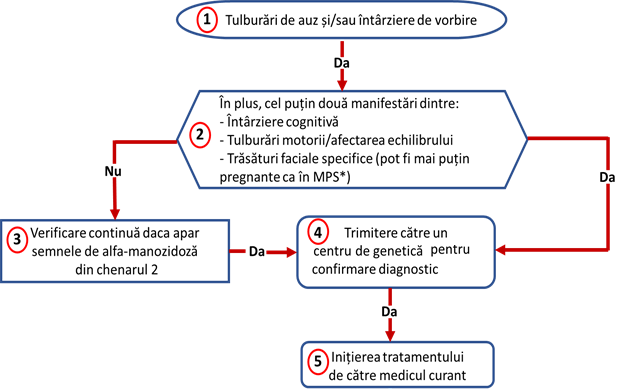
**2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:**

Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

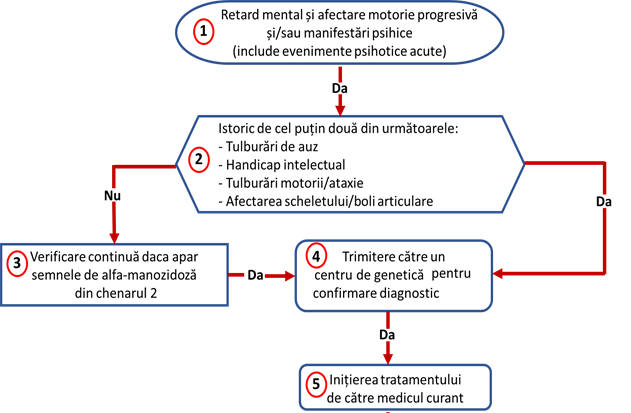
Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

* **Măsurarea oligozaharidelor (OZ)**: niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser ≥4 μmol/L au fost considerate ridicate.
* **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblasti (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5–15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
* **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozygote in gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.
* **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group,* Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):
* Pacienți ≤ 10 ani



\*MPS = mucopolizaharidoză

* Pacienți > 10 ani



**3. Indicaţiile terapiei cu** velmanaza alfa **în AM:**

**Indicații terapeutice**: terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

**4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:**

* **ameliorarea simptomatologiei şi**
* **prevenirea complicaţiilor tardive ale AM.**

**III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienţii cu AM**

**Doze și mod de administrare** Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.

**Doze**. Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numarul de flacoane care se utilizeaza trebuie calculat in functie de greutatea fiecarui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fractie, acesta trebuie rotunjit la urmatorul numar intreg.

**IV. Contraindicații**

Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

**V. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA**

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Complianța scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

**VI. Evaluarea și monitorizarea pacienţilor cu am la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA**

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va ramâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienții care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA,** precum și **calitatea vieții** acestora.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea evaluării,**  **Recomandări** |
| Generală | Activitatea enzimatică  Genotip  Anamneza  Ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) | Iniţial  Iniţial  Iniţial  Iniţial, la fiecare 6/12 luni |
| Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea functionalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii. | Ecografie musculo-scheletală  Radiografii osoase/RMN osoasă  (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)  Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)  RMN cerebral/ coloana vertebrală și  Viteza de conducere nervoasă | Iniţial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, si la fiecare 24 luni\*  Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 24 luni\*  Inițial, si la fiecare 6/12 luni |
| Funcție respiratorie redusă | Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute  Determinarea saturației de O2  Spirometrie | Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Afectarea funcției cognitive | Evaluare psihologocă | Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Neurologică | Tulburări motorii, ataxie.  Examen clinic  RMN cerebral | Inițial,la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 24 luni\* |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)  Audiograma/ Potențiale auditive evocate | Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Cardiologică | Scăderea capacității de efort  EKG  Ecocardiograma | Inițial, la fiecare 6/12 luni    Inițial, la fiecare 6/12 luni\* |
| Nefrologică | Alterarea funcției renale.  Examen de urina, Urocultură,  Creatinină | Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Digestivă | Hepato-splenomegalie,  Transaminaze (ALAT, ASAT)  Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic) | Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Hematologică/Imunologică | Infecții respiratorii recidivante/deficit imun  Hemo-leucograma  Imunograma | Inițial, la fiecare 6/12 luni  Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Teste specifice de laborator | anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa  Oligozaharide în ser/urină | La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)  Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului |
| Durere/calitatea vieţii | Ameliorarea calităţii vieţii-examen clinic obiectiv | Inițial, la fiecare 6 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, cardiovasculare sau cerebrovasculare

**VII. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrica, psihiatrie, nefrologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM**

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbaţii şi femeile.

Mutaţiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele şi ţesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea şi mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutaţii ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

**I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat**

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eşecul organic. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pot pune viaţa în pericol.

**1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

* **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
* **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
* **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
* **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
* **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
* **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
* **Cutanate:** angiokeratoame;
* **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
* **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

**2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutaţiilor. O menţiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor în vederea precizării stării de purtător.

* **subiecţi de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.
* **subiecţi de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").**

**II. Indicaţiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):**

Migalastatul este un şaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv şi reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutaţii sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic şi uşurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabileşte activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 şi a substraturilor asociate.

**Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulţilor şi adolescenţilor în vârstă de cel puţin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) şi care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").**

Mutaţiile genei GLA sensibile şi non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutaţiile genei GLA sunt disponibile şi furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menţionate privind nucleotidele reprezintă modificări potenţiale ale secvenţei ADN, care determină mutaţia la nivelul aminoacizilor. Mutaţia la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenţei proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilităţii la tratament:

* Dacă o dublă mutaţie este prezentă în acelaşi cromozom (la bărbaţi şi femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutaţie este înscrisă ca menţiune separată;
* Dacă o dublă mutaţie este prezentă în doi cromozomi diferiţi (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutaţiile individuale este sensibilă.

**III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):**

* **ameliorarea simptomatologiei şi**
* **prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.**
* **Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcţia renală:**

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituţie enzimatică), funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE şi în faza de extensie deschisă: **Funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**

* **Rezultatele privind funcţia cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**

După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.

* Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE şi în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentraţiilor plasmatice de lyso-Gb3 şi ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstiţiale renale la pacienţii cu mutaţii sensibile.
* Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentraţiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale şi, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**
* Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace şi cerebrovasculare sau deces, a evidenţiat o frecvenţă a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
* Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul iniţial la luna 6, în ceea ce priveşte diareea, precum şi cu ameliorări în ceea ce priveşte refluxul la pacienţii care prezentau simptome la momentul iniţial.
* Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienţii trecuţi de la tratament anterior cu TSE. La pacienţii netrataţi anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătăţiri semnificative în domeniile vitalităţii şi sănătăţii generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

**IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienţii cu boală Fabry**

**Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeaşi oră.**

Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi şi la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

**Mod de administrare migalastat:** expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente **cu cel puţin 2 ore înainte şi 2 ore după administrarea** migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeaşi oră. Capsulele trebuie înghiţite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

**Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.**

**V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)**

* Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale, a parametrilor ecocardiografici şi a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienţii care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuţi la acest tratament.
* În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.
* Reacţii adverse severe la medicament

**Contraindicații:**

* hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
* pacienţi cu mutaţii non-sensibile.
* femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
* pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m2.
* adolescenți cu vârsta ≥12ani - <18 ani și greutate < 45 kg\*

\* criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

**VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boala Fabry la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu migalastat**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea evaluării, Recomandări** |
| Generală | Date demografice | iniţial |
|  | Activitatea enzimatică | iniţial |
|  | Genotip | iniţial |
|  | Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) | iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat la fiecare 6 luni |
| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Dializă, transplant (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani\*) |
|  | Monitorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii, respectiv, angor |
|  | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Infarct miocardic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
| Neurologică | Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Toleranţa la căldură/frig | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Durere cronică/acută (da/nu), tratament | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
|  | Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni\*) |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Audiograma | Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni\*) |
| Gastroenterologică | Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare 6 luni |
|  | Spirometrie | iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni |
| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic | iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene |
| Alte teste de laborator | Profil lipidic | iniţial, anual |
| Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.) | iniţial, dacă este accesibil |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta | Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile |
| Durere/calitatea vieţii | Chestionar "Inventar sumar al durerii" | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
| Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
| Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare 6 luni\*) |
| Efecte adverse ale terapiei |  | Monitorizare continuă |
| **Notă** | | | |
| \*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare | | | |

**Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.**

**VII. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Domeniu de patologie** | **Manifestări** | **Tratament adjuvant şi profilactic** |
| Renală | Proteinurie | Inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină; |
|  | Uremie | Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus); |
| Cardiovasculară | Hipertensiune arterială | Inhibitori ai ECA, blocanţi ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncţiei endoteliale şi a vasospasmului; |
|  | Hiperlipidemie | Statine; |
|  | Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe | Cardiostimulare permanentă; |
|  | Stenoze coronariene semnificative | PTCA sau by-pass aortocoronarian; |
|  | Insuficienţă cardiacă severă | Transplant cardiac; |
| Neurologică | Crize dureroase şi acroparestezii | Evitarea efortului fizic, a circumstanţelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; |
|  | Profilaxia accidentelor vasculocerebrale | Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > 30 ani şi femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. |
|  | Depresie, anxietate, abuz de medicamente | Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. |
|  | Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei; |
| ORL | Vertij | Trimetobenzamidă, proclorperazină; |
|  | Hipoacuzie | Protezare auditivă; |
|  | Surditate | Implant cohlear; |
| Dermatologică | Angiokeratoame | Terapie cu laser; |
| Respiratorie |  | Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare; |
| Gastrointestinală | Stază gastrică | Mese mici, fracţionate; metoclopramid |

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie şi pediatrie.

**Anexa Nr. 1**

|  |
| --- |
| **REFERAT DE JUSTIFICARE** |
|  |
| **În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry** |
|  |
| **- BOALA FABRY -** |
|  |
| FO nr. Aflat în evidenţă din ..... |
| Număr dosar/ |
| **Pacient** |
| Nume ................................................ Prenume ............................................ |
| Data naşterii ....................................... CNP ............................. |
| Adresa .................................................................... |
| Telefon ....................... |
| Casa de Asigurări de Sănătate ................................................ |
| **Medic curant** |
| Nume ...................................... Prenume ......................................... CNP .................................... |
| Parafa şi semnătura ................... |
| Specialitatea ............................. |
| Unitatea sanitară ....................... |

|  |  |
| --- | --- |
| **1. Solicitare:** |  |
| Iniţială: | Da Nu |
| În continuare: | Da Nu |
| Doza de Migalastatul recomandată .......................... |  |
| **2. Date clinice** |  |
| Talia ................. (cm) |  |
| Greutatea ............. (Kg) |  |
| Data debutului clinic ................. |  |
| Data confirmării diagnosticului ....... |  |
| Metoda de diagnostic utilizată: |  |
| - determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ............./(valori de referinţă ale laboratorului ...........) | |
| Se anexează în copie buletinul de analiză) |  |
| - Analiza ADN: mutaţia identificată .............. |  |
| Se anexează în copie buletinul de analiză) |  |
| **3. Evaluarea renală** |  |
| Data ....................... |  |
| Creatinina serică .......... |  |
| Uree serică ................ |  |
| Proteinurie ................ |  |
| Creatininurie .............. |  |
| Clearance creatininic ...... |  |
| Dializă | Da Nu |
| Transplant renal | Da Nu |
| **4. Evaluarea cardiovasculară** |  |
| Data ....................... |  |
| Tensiunea arterială ........ |  |
| Cardiomiopatie hipertrofică | Da Nu |
| Aritmii | Da Nu |
| Angor | Da Nu |
| Infarct miocardic | Da Nu |
| Insuficienţă cardiacă congestivă | Da Nu |
| Electrocardiogramă | Da Nu |
| Ecocardiografie | Da Nu |
| Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative | Da Nu |
| **5. Evaluarea neurologică** |  |
| Data ....................... |  |
| Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .......... |  |
| Toleranţa la căldură/frig ............. |  |
| Durere cronică/acută .................. |  |
| Tratament antialgic ................... |  |
| Depresie | Da Nu |
| Accident vascular cerebral | Da Nu |
| Atac ischemic cerebral tranzitor | Da Nu |
| Examinare imagistică cerebrală | Da Nu |
| **6. Evaluare ORL** |  |
| Data ....................... |  |
| Hipoacuzie/Surditate | Da Nu |
| Acufene | Da Nu |
| Vertij | Da Nu |
| Audiograma | Da Nu |
| **7. Evaluare gastroenterologică** |  |
| Data ....................... |  |
| Dureri abdominale | Da Nu |
| Diaree | Da Nu |
| **8. Evaluare dermatologică** |  |
| Data ....................... |  |
| Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) |  |
| **9. Evaluare respiratorie** |  |
| Data ....................... |  |
| Tuse | Da Nu |
| Sindrom de obstrucţie bronşică | Da Nu |
| Spirometrie | Da Nu |
| **10. Evaluare oftalmologiei** |  |
| Data ....................... |  |
| Acuitate vizuală | Da Nu |
| Oftalmoscopie | Da Nu |
| Ex. biomicroscopic | Da Nu |
| **11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)** |  |
| Data completării .................. |  |
| Chestionar "Inventar sumar al durerii" |  |
| Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) |  |
| Chestionar PedsQL (copii) |  |
| **12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări) .........................** | |
| **13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) ..........................** |  |
| ...................................................................................................................................................................... | |
| **14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv** | |
| ...................................................................................................................................................................... | |
| ...................................................................................................................................................................... | |
| ...................................................................................................................................................................... | |
| **15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:** |  |
| **Migalastatul** |  |
| **Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeaşi oră, conform Indicaţiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) şi anexa 1.** | |
| **Perioada de tratament recomandată: în funcţie de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viaţa.** | |
| **Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.** | |
| **16. Alte observaţii referitoare la tratament** |  |
| ...................................................................................................................................................................... | |
| ...................................................................................................................................................................... | |
| ...................................................................................................................................................................... | |
|  |  |
| **Semnătura şi parafa medicului curant** |  |

**Anexa Nr. 2**

**CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADULT**

Subsemnatul .............................., CNP ..............., domiciliat în ...................., telefon ................. suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ............., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data ........................

**CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADOLESCENT (12-18 ani)**

Subsemnatul

Adolescentul: ……………………………………………………………………………..

CNP adolescent: …………………………………………………………………………..

Subsemnaţii ………………………………………………………………………………,

CNP: ……………………….…….………………………………………………………..

CNP: ……………………………….…….………………………………………………..

(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Cu domiciliul în ................................................................................................................................, telefon ................. în calitate de reprezentant legal al adolescentului ……………………………………………………………………………………...………………, diagnosticat cu ……………………………………………………….…………….. sunt de acord să urmeze tratamentul cu …………………………………………………………………………… suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ............., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume (părinţi sau aparţinători)

Semnătura,

Nume prenume adolescent(in vârsta de 12-18 ani)

(facultativ)

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data ........................”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM**

1. **Indicații**

**Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejecție redusă.**

1. **Criterii de includere**
2. **În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):**
3. pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă, cu fracție de ejecție redusă, clasele NYHA II, III sau IV:
   1. în ciuda tratamentului optim cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocanți de receptor ai angiotensinei (BRA)

sau

* 1. cărora nu li se administrează în prezent IECA sau BRA

1. Fracție de ejecție ≤ 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac);
2. **În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:**

Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică agravată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejecție ≤ 40%.

1. **Pentru continuarea terapiei la pacienți aflați pe tratament cronic cu Sacubitrilum/Valsartanum, inițiați în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate:**

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu Sacubitrilum/Valsartanum, la inițiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b), după caz.

1. **Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului**

* Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatice ale potasiului de >5,4 mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.
* Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie administrat concomitent cu un IECA sau un BRA. Din cauza riscului posibil de apariţie a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat timp de cel putin 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA.
* Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă reducerea dozei dacă nu s-a început cu doza minimă, ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.
* Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat la pacientii cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (Child-Pugh clasa C), la pacienții cu angiedem ereditar sau idiopatic
* Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu se inițiază la pacientele însarcinate (nu este recomandată administarea în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină)

1. **Administrare**

**Inițiere:** Doza inițială recomandată este de49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză inițială de 24/26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Sacubitrilum/Valsartanum se poate iniția în următoarele condiții, îndeplinite cumulativ:

* pacienți cu tensiune arteriala sistolica ≥100 mmHg;
* pacienți cărora nu li se administrează concomitent un IECA sau BRA.

**Continuare:** Doza inițială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

**Durata tratamentului**: tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului. Pentru menținerea beneficiilor clinice, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum trebuie continuat pentru pacienții a căror fracție de ejecție se ameliorează în urma tratamentului (inclusiv daca fracția de ejecție este peste 40%, sub tratament).

**Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:**

* la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m2) nu este necesară ajustarea dozei;
* la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m2) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi;
* la pacienţii cu insuficienţă renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m2) se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi, conform RCP.

1. **Monitorizarea tratamentului**

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică sau tensiunea scade sub 95 mmHg, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitrilum/Valsartanum.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale și a valorilor serice ale potasiului și creatininei.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienţii care prezintă factori de risc pentru aceasta, cum sunt insuficienţă renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, cei care au un regim alimentar cu conţinut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, sau valorile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent, scăderea temporară a dozelor sau întreruperea administrării.

1. **Prescriptori:** medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”
2. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM**

**I. Indicaţie:**

**Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat**

Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.

Aceasta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:**

**Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu boala Cushing activă**, în oricare din următoarele situaţii:

* Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);
* Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

**a. Boala Cushing activă** este documentată prin:

* Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate
* lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 μg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2mg x2 zile
* două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
* pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00
* Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m.nesupresat
* La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atasat, eventual imunohistochimia pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
* În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

**Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.**

**b. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare** (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):

* Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c);
* Enzimele hepatice: TGO, TGP;
* Ecografia de colecist;
* Consultul cardiologic şi EKG;
* Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

**III. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:**

* Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;
* Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;
* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum**

* Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
* Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se adminstrează intramuscular profund la 28 zile.
* Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, se utilizează doza inițială recomandată, cu monitorizarea reacției de răspuns și a tolerabilității.
* Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile;
* Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, in administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile

**V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum**

**1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum,** pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

* Examen clinic;
* Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic.
* La pacienții tratați cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
* La pacienții tratați cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.
* Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.

**2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3-6 luni de tratament**, prin:

* Examen clinic;
* Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
* Dozarea ACTH;
* Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

**VI. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:**

**1. Monitorizarea metabolismului glucozei:**

* Monitorizarea glicemiei à jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

**Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum** şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

* Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

**2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:**

* Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;
* Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

**3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină**

* Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

**4. Riscul de litiază biliară:** ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

**5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare:** se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

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

* Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii;
* Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
* Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament;
* Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

**VIII. Prescriptori:** Medicii din specialitatea endocrinologie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ**

1. **Indicatii: boli neurologice degenerative/inflamator-imune**

* **Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie**

1. **Criterii de includere in tratament:**

* pacienti cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) – ratament de consolidare a remisiunii
* pacienti cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi – tratament de consolidare a remisiunii
* pacienţi cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
* pacienti cu afecţiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen

1. **Tratament:**

* Doza: 1 – 2 g/kg corp/cură
* Durata curei: 2 – 5 zile
* Repetiţia curelor la 4 – 6 săptămâni

**II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică**

1. **Criterii de includere in tratament:**

* pacienti cu poliradiculonevrita acuta Guillain Barre
* pacienti cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
* tratamentul acut al crizei miastenice

1. **Tratament:**

* Doza: 2 g/kg corp/cură
* Durata curei: 5 zile

**III.** **Prescriptori**: medicii din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare- boli neurologice degenerative/inflamator-imune.

**B: Indicatii:**  **Imunodeficiențele primare**

1. **Criterii de includere**

Pacient 0-18 ani si adulti, cu unul dintre următoarele diagnostice:

1. Imunodeficiențe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:

* Agamaglobulinemie
* Imunodeficiență comună variabilă
* Sindroame hiper IgM
* Deficit de subclase de IgG\* care nu răspunde la antibioterapia profilactică
* Deficiențe simptomatice de anticorpi specifici\*\* care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic **polizaharidic** și nici la antibioterapia profilactică
* Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a micii copilării\*\*\*

1. Imunodeficiențe combinate severe
2. Imunodeficiențe combinate
3. Imunodeficiențe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge, **sindrom Kabuki cu imunodeficienta**)
4. Alte imunodeficiențe primare **(de exemplu sindrom Griscelli)**

\* Necesită documentarea lipsei de răspuns la vaccin polizaharidic (anti-pneumococic neconjugat, **polizaharidic**, a se vedea mai jos) și/sau proteic (tetanic, difteric)

\*\* Necesită vârsta de peste 2 ani și documentarea prin dubla dozare a **anticorpilor IgG antipneumococici** - inițial **inainte de vaccinare** și la 2 luni dupa o doză de vaccin anti-pneumococic **polizaharidic**, la ambele fiind necesară evidențierea de titruri neprotective **(titrul protectiv este definit printr-o valoare de ≥1.3 mcg/ml sau prin cresterea titrului global de anticorpi IgG anti-pneumococici de cel putin doua ori postvaccinare; se interpreteaza in contextul istoricului vaccinal)**.

\*\*\* Durata recomandată a tratamentului este de 1 an; ulterior, dozele se vor spația (2 doze la 6 săptămâni, 2 doze la 8 săptămâni). Dacă situația o permite, tratamentul se va opri după aceasta perioadă.

**II. Criterii de excludere a pacienților din tratament** (dacă este cazul)

Reacția anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicație de administrare a aceluiași produs.

Dacă tratamentul cu Ig este totuși necesar, se va înlocui cu unul s.c. sau, dacă nu este posibil, cu un alt produs i.v.

**III. Tratament:**

* la începutul tratamentului, doza este 0.4-0.8 g/kgc la interval de 3-4 săptămâni;
* dozele ulterioare vor fi individualizate (mai mici/mai mari, mai rare/mai dese) pentru fiecare bolnav astfel încât nivelele de IgG înainte de administrare să se mențină în valori normale pentru vârstă și să fie liber de infecții.;
* doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (**se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane !).**

**Contraindicații:**

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

Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special în cazurile foarte rare de deficiență de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA.

Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la hialuronidază umană recombinantă.

**IV. Precautii. Atentionari**

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

Se va folosi premedicație (ibuprofen, paracetamol, anithistaminice sau corticosteroizi) doar în cazuri selecționate, pe baza istoricului personal (de exemplu, istoric de cefalee, prurit sau urticarie la administrări anterioare).

Se vor respecta cu strictețe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcție și de toleranța pacientului.

Pacienții care au în istoric o reacție anafilactică (nu reacție transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testați pentru prezența anticorpilor anti IgA înaintea începerii tratamentului cu imunoglobulina i.v. Dacă testarea nu este posibilă, se va prefera un produs cu administrare subcutanată, iar –dacă nu există aceasta opțiune- se va alege un produs cât mai sărac în IgA, se va folosi premedicație și se va pregăti de fiecare dată trusa de urgență (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluție cristaloidă).

Administrarea de vaccinuri vii atenuate (ROR, varicelo-zosterian) trebuie amânată până la 8-10 luni de la încheierea tratamentului cu Ig i.v.

**V. Schimbarea terapiei**

Se va evita, pe cât posibil, schimbarea produsului, dacă acesta este eficient și nu produce efecte adverse la acel pacient.

La indicația medicului curant și dacă familia și pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituție cu imunoglobulină pe cale subcutanată.

**VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice și a evoluției sub tratament**

* nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitele pure de anticorpi și minim 800 mg/dl pentru deficitele combinate sau la pacienții cu bronșiectazie; uneori, poate fi necesar chiar și un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP și complicații ale acestora;
* doza folosită trebuie să asigure protecție față de infecțiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) și nu față de orice infecție;

Bronșiectaziile progresează lent, de multe ori în ciuda tratamentului cu Ig, din cauza faptului că IgG nu trece în secreții; în aceste cazuri se va asocia profilaxie antimicrobiană (de ex amoxicilină, cotrimoxazol) sau antineutrofilică (azitromicină)

**VII. Întreruperea tratamentului**

Tratamentul se întrerupe doar dacă el devine inutil (reluarea producției normale de imunoglobuline, ca urmare a transplantului de maduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).

**VIII. Prescriptori**: medicii din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficienta primara.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM**

**1. Indicaţie**

**Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienţi adulţi cu ciroză compensată - Child – Pugh A, trataţi anterior cu agenţi antivirali cu acţiune directă DAA (oricare din moleculele (OMBITASVIR + PARITAPREVIR + RITONAVIR) + DASABUVIR, LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR, ELBASVIR + GRAZOPREVIR) şi fără răspuns terapeutic.**

**2. Criterii de includere**

Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect şi complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecţionist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecţie) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică).

**Comentarii:**

* + - 1. Pacienţii cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiţia ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigaţiile imagistice efectuate la cel puţin 24 săptămâni să arate lipsa recurenţei bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice şi evoluţia nefavorabilă.
      2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă necesită şi consultul şi acordul medicului curant (hematolog, oncolog).
      3. Pacienţii cu co-infecţie B - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
      4. Pentru coinfecţia VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV.
      5. Tratamentul şi monitorizarea infecţiei VHC la pacienţii post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/ Centrul de transplant care a luat în evidenţă pacientul (pentru pacienţii care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecţionist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanenţă a imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacientii post transplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor , iar medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

**3. Evaluarea pre-terapeutică**

* Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . Dacă viremia este mai veche de 6 luni faţă de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.
* Transaminazele serice (ALT, AST)
* Hemograma
* Albumina serică
* Bilirubina totală
* TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤6
* Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
* Creatinina serică și clearance la creatinină
* Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanţă de contrast)
* Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)
* Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puţin unul din aceşti parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB
* Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienţii cu transplant
* Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
* Evaluarea și înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).

**4. Criterii de excludere/contraindicaţii**

* Pacienţii adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral sustinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior şi cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecţie)
* Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh> 6 puncte
* Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puţin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
* Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ
* Pacienţi cu insuficienţă renală cronică severă (e GFR < 30ml/min/1,73 m2 ) sau pacienţi cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă.

În RCP-ul produsului este specificat faptul că „nu există suficiente date legate de tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală în stadiul terminal şi nu a fost studiat la pacienţii cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la aceşti pacienţi în absenţa altor opţiuni terapeutice”. Deci această contraindicaţie poate fi considerată o contraindicaţie relativă. Medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

* Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: Toate interacţiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului şi listarea graficului de interacţiuni posibile.

**5. Tratament - posologie:**

Combinatii (SOFOSBUVIR 400 mg +VELPATASVIR 100 mg +VOXILAPREVIR 100 mg) - 1cp/zi

**Durata tratamentului:**

* 12 săptămâni

**Monitorizarea tratamentului**

* La terminarea tratamentului:
* Transaminazele serice, Hemograma, albumina, INR.
* La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:
* Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

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

**6. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**

* + - 1. Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):
* ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
  + - 1. Eșec terapeutic:
* ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

**7. Prescriptori**

Medicii din specialitatea gastroenterologie şi medici din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASAOPSNAJ.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM**

**A. Forma farmaceutica cu administare subcutana**

**I. Indicaţie:**

* leucemie acută mieloidă (LAM)
* leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
* sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare

**II. Criterii de includere:**

1. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaşti medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaşti medulari, fără boală mieloproliferativă şi neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare, conform sistemului internaţional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

**III. Criterii de excludere de la tratament:**

* sarcină, alăptare,
* tumori maligne hepatice,
* hipersensibilitate la produs.

**IV. Tratament:**

**1. Dozare şi mod de administrare:**

Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.

**Doza iniţială** recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m2** de suprafaţă corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză** de **21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienţilor trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.

**2. Durata tratamentului:**

Se recomandă ca pacienţilor să li se administreze cel puţin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eşecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

**3. Monitorizarea tratamentului:**

a. Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

* **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
* **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.
* **funcţia hepatică**
* **funcţia renală**
* **semnele şi simptomele de hemoragie** (gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. Investigaţii pe parcursul tratamentului

* **hematologie - sânge periferic**
* hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)
* tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie
* **hematologie - măduvă osoasă**
* aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului
* **biochimie**
* uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
* ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
* procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
* **hemostază** - la indicaţie
* **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicaţie
* **bacteriologie**
* hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8º C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3º C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
* exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicaţie
* cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
* test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârşitul tratamentului de inducţie

* **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
* **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
* **biologie moleculară** - în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârşitul tratamentului

* **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
* **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
* **biologie moleculară** - dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

**4. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaşti sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenţa imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/şi moleculare, unde este cazul).

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului**

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidina. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul **reacţiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.

**VI. Prescriptori**

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

**B. Forma farmaceutica cu administrare orala**

1. **Indicația terapeutică**

Indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

1. **Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

**III. Criterii de exludere. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina

Alăptarea

**IV. Tratament**

Tratamentul cu Azacitidina trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

**1. Doze**

**Doza recomandată** este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioada de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

**Prelungirea schemei de dozare** de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 ziletrebuie luată în considerare **în cazul recidivei LMA** unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.

**Modificarea dozelor** se recomandă **în caz de reacții adverse:**

* Pentru **Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrila de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie,** 
  + La prima aparitie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce neutrofilele, repectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, cand se reia ciclul de tratament la aceeasi doza.
  + La aparitia în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomanda intreruperea tratamentului pana ce neutrofilele, repectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, cand se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
  + Daca pacientul continua sa manifeste semne de toxicitate dupa reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
  + Daca toxicitatea persista sau reapare dupa reducerea dozei si a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.
* Pentru **reacțiile adverse Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare**:
  + La prima aparitie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, cand se reia ciclul de tratament la aceeasi doza.
  + In cazul reaparitiei toxicitatii se recomanda intreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, cand se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
  + Daca pacientul continua sa manifeste semne de toxicitate dupa reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
  + Daca toxicitatea persista sau reapare dupa reducerea dozei si a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

**Doze omise sau întârziate**

Dacă se omite o doză de Azacitidina sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi.

Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

**2. Mod de administrare**

Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghițite întregi, aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

In timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greața sau vărsăturile.

Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile.

**3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Azacitidina pentru administrare orala **nu trebuie utilizata în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrata **pacienților cu insuficiență renală** ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale.

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu **vârsta peste 65 ani** sau la **pacienții cu insuficiență hepatică** ușoară (bilirubină totală (BT) ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (BT > 1,5 până la 3 x LVSN) și severă (BT > 3 × LSVN) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu **alte medicamente antineoplazice**, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice.

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și că trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacții adverse** au fost in ordinea frecventei: greața, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipația, trombocitopenia, durerile abdominale, infecțiile tractului respirator, artralgiea, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităților și pneumoniea.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) și pneumonia (5,1%).

Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greața (2,1%), diareea (1,7%) și vărsăturile (1,3%).

Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)1, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)4.

Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

**4. Monitorizarea tratamentului**

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament.

**V. Criterii de intrerupere a tratamentului**

Tratamentul cu Azacitinina forma orala trebuie întrerupt dacă procentul de blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar.Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice, gastro-intestinale.

**VI. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază de catre medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie si oncologie (după caz).”

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.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM**

**I. Indicaţii:**

**A. Cancer gastric**

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociaţie cu paclitaxel nu este adecvat

**B. Cancer hepatocelular**

In monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu carcinom hepatocelular in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib.

**C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR**

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

**D. Cancer pulmonar fără celule mici**

Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

**II. Stadializarea afecţiunii**: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fara celule mici metastatic care prezinta mutații activatoare EGFR/cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

**III. Criterii de includere:**

1. Pacienţi cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină şi/sau fluoropirimidină
2. Pacienţi cu *carcinom hepatocelular* in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib
3. Pacienţi cu *cancer pulmonar fara celule mici* in stadiul metastatic care prezinta *mutatii EGFR*
4. Pacienţi cu *cancer pulmonar fără celule mici*, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină
5. Vârsta > 18 ani

**IV. Tratament şi mod de administrare**

A. Cancer gastric

Tratament de linia a II-a în combinaţie cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.

Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicaţie cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicaţia trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicaţie cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol şi dexametazonă.

B. Carcinom hepatocelular metastatic

Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

Tratament de linia I in combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza si modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute in protocolul acestui produs.

D. Cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

Tratament de linia a II în combinație cu docetaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile înainte de perfuzia cu docetaxel. Dacă prima perfuzie este tolerată, toate perfuziile ulterioare cu ramucirumab pot fi administrate în decurs de 30 de minute

**V. Criterii de excludere din tratament**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
* La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Criterii** |
| Neutrofile | **Ziua 1**: ≥ 1,5 x 109/L  **Zilele 8 şi 15**: ≥ 1,0 x 109/L |
| Trombocite | **Ziua 1**: ≥ 100 x 109/L  **Zilele 8 şi 15:** ≥ 75 x 109/L |
| Bilirubină | ≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) |
| Aspartataminotransferaza (AST)/  Alaninaminotransferaza (ALT) | **Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN  **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN |

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinație cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Criterii** |
| Neutrofile | **Ziua 1**: ≥ 1,5 x 109/L |
| Trombocite | **Ziua 1**: ≥ 100 x 109/L |
| Bilirubină | ≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) |
| Aspartataminotransferaza (AST)/  Alaninaminotransferaza (ALT) | **Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN  **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN |

Modificarea dozelor:

1. Reacţii asociate administrării în perfuzie: În cazul reacţiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienţilor trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB şi tratată în funcţie de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obţinerea controlului medicamentos al TA
3. Proteinurie: Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării apariţiei sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este ≥ 2+ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Doza inițială RAMUCIRUMAB | Prima reducere a dozei | A doua reducere a dozei |
| 8 mg/kg | 6 mg/kg | 5 mg/kg |
| 10 mg/kg | 8 mg/kg | 6 mg/kg |

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situaţii:

1. proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
2. În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiţii de siguranţă cu terapie antihipertensivă
3. la pacienţii la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
4. la pacienţii la care survin perforaţii gastro-intestinale
5. în cazul apariţiei sângerărilor de grad 3 sau 4
6. dacă apar fistule spontane
7. dacă apar reacţii asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
8. progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puţin 4 săptămâni înainte de o intervenţie chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicaţii ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

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

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM**

**Indicaţie:** Melanomul malign

**I. Indicaţii:**

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Prezenţa mutaţiei BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienţii cu melanom malign cu alte tipuri de mutaţii BRAF (altele decât V600E sau V600K).

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcina şi alăptarea sunt contraindicaţii relative (vezi mai jos punctul IV)
* Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF\*

\*Nota: Pacientii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat si alte linii de tratament pot fi retratati cu terapie antiBRAF daca medicucl curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratatment. Aceasta recomandare este prezenta in ghidurile internationale utilizate pe scara larga (ESMO, NCCN)

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doze, administrare:**

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

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

**Doze omise**

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

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea vemurafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

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

Insuficienţă renală - la pacienţii cu insuficienţă renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie atent monitorizaţi

Insuficienţă hepatică - la pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută şi trebuie atent monitorizaţi.

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

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

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

**Asocierea cu alte medicamente:**

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

* Vemurafenib creşte expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)
* Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.
* Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauţie şi trebuie monitorizat INR.
* Vemurafenib poate creşte expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudenţă şi luată în considerare scăderea dozei şi/sau monitorizarea suplimentară a concentraţiei medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

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

**Modificarea dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (EA):**

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

* se menţine doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

* Prima apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3
* Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).
* A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după întreruperea tratamentului
* Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
* A 3-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după a 2-a reducere a dozei
* Întrerupeţi permanent.

C. Grad 4

* Prima apariţie a oricărui EA de grad 4
* Întrerupeţi permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
* A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 4 sau persistenţa oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei
* Întrerupeţi permanent.

**Observaţii:**

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

**V. Monitorizarea tratamentului:**

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

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

Reacţie de hipersensibilitate - au fost raportate reacţii grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienţii care prezintă reacţii severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacţii dermatologice - au fost raportate reacţii dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piaţă a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacţia adversă la medicament însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS). La pacienţii care prezintă o reacţie dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potenţarea toxicităţii determinate de iradiere - s-a raportat reapariţia leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienţii trataţi cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauţie atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

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

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

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

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie supuşi unei examinări a capului şi gâtului, constând cel puţin din inspecţia vizuală a mucoasei orale şi palparea ganglionilor limfatici, înaintea iniţierii tratamentului şi la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienţii trebuie supuşi unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea şi la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice şi ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la iniţierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

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

Alte afecţiuni maligne - datorită mecanismului de acţiune, vemurafenib poate determina progresia afecţiunilor maligne asociate cu mutaţii RAS. Trebuie cântărite cu atenţie beneficiile şi riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienţii cu o afecţiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutaţia genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită şi ocluzie a venei retiniene la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie monitorizaţi oftalmologic cu atenţie.

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

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

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

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

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.
* Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
* 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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**Indicaţie: Melanomul malign**

**I. Indicaţii:**

* 1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.
  2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),

**sau**

* Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecţia completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
* Prezenta mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)
* Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Alăptarea
* interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
* FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
* Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF\*

\*Nota: Pacientii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat si alte linii de tratament pot fi retratati cu terapie antiBRAF daca medicucl curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratatment. Aceasta recomandare este prezenta in ghidurile internationale utilizate pe scara larga (ESMO, NCCN)

**IV. Posologie**

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

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

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

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

Doze omise

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

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

**Mod de administrare**

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

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

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

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

Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

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

Asocierea cu alte medicamente:

* Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

**Modificarea dozei:**

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

1. Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.
2. Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.
3. Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

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

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

**Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:**

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

**V. Monitorizarea tratamentului.**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

Evaluare periodică:

* + - 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).
    - Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
    - Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.

**VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Insuficienţă renală** - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

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

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

**Rabdomioliză** - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

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

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

**Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului**

* + **Decesul pacientului**
  + **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.**
  + **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
  + **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 sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

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

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

**1. Carcinom ovarian**

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

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

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

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

**I. Criterii de includere:**

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

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

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

**III. Durata tratamentului:**

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

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

**IV. Forma de administrare:**

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

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

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

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

**V. Monitorizare:**

* imagistic prin examen CT/RMN
* hemoleucograma – lunar

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

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

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

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

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

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

**I. Criterii de includere:**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
* neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
* stadiu local avansat sau metastatic.
* status triplu negativ (HR-/HER2-).
* mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
* probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

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

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

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

**III. Durata tratamentului:**

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

**IV. Forma de administrare:**

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

**V. Monitorizare:**

* 1. imagistic prin examen CT/RMN.
  2. hemoleucograma – lunar.

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

1. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.
2. Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
3. Status de performanţă ECOG 2-4.
4. Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

**C. Cancer de prostată**

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

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

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

1. **Criterii de includere:**

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

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

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

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-1 și o speranță de viață de minim 6 luni
* cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC) cu condiția ca aceasta să fi fost întreruptă cu minim 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison.
* stadiu metastatic
* probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant

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

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

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

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

**III. Durata tratamentului:**

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

**IV. Forma de administrare:**

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

În caz de toxicitate, doza poate fi redusă la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

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

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

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

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

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

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

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

**VII.** **Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generaţia a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Formă orală cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni şi formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la şase luni.

**III. Indicaţii** (**conform codurilor ICD-10**)

1. Forma orală
   * 1. Principale

* Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)
  + 1. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
* Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt **(319, 320)**

1. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună

* Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulţi.

1. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni şi forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.

* Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

**IV. Tratament:**

1. Doze recomandate:
   1. Forma orală: 6-9 mg/zi, maxim 12 mg/zi
   2. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată pe lună: 25-100 mg/lună, maxim 150 mg/lună

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia, de preferinţă, pacienţilor stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acţiune prelungită, conform schemelor de echivalenţă recomandate.

1. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 3 luni: 175-350 mg/la 3 luni, maxim 525 mg/ la 3 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 3 luni se poate iniţia doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

1. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 6 luni): 700-1000 mg/ la 6 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 6 luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive şi minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecţii şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.

Durată:

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

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).

Continuare:

* Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
* Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM**

1. **Indicație terapeutică**

**Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de** **angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.**

**Definiție**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 și 2, este determinat de mutații survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-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 severă, ocluzie intestinală, 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.

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

**II.** **Criterii de includere în tratament**

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. In vederea includerii in tratament, se va solicita consimțământul pacientului(anexa nr 1).

Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următoarele criterii:

* sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic într-o săptămână, timp de 8 săptămâni, în pofida terapiei cu scop preventiv administrată sau
* terapia orală este contraindicată sau nu este tolerată;
* cea mai mică frecvență de dozare a medicamentului lanadelumab respectă recomandările din rezumatul caracteristicilor produsului, respectiv administrarea în perioada de stabilitate a bolii, în absența atacurilor de angioedem ereditar.

Recomadarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.

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

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de căte ori este nevoie.

**III. Criterii de excludere din tratament**

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

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

**Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

**IV.** **Mod de administrare**

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinina este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatice și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluţie injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Lanadelumab poate fi precris și administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.

**V. Doze:**

Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de căte ori este nevoie.

**Observație!**

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încît pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată 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**

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/intreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de cîte ori este nevoie.

**Anexa 1**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

Subsemnata/ul……………………………………………………….., CNP: ………………………….

Domiciliat/ă în str. …………………....………………………., nr. ..…, bl ....., sc ...., et ...., ap ...., sector .…....., localitatea.……..…………………., judeţul.……………………., telefon……………...…., având diagnosticul ….........…..........................................................................

sunt de acord să urmez tratamentul cu .....................................................................................................

Am fost informat/ă asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului curant, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

………………………………………………………………………………………………...............…

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

…………………………………………………………………………………………………...............

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?

DA / NU

2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Aţi luat cunoştinţă despre reacţiile adverse ale acestui tratament?

DA / NU

4. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?

DA / NU

Numele/prenumele pacientului (completaţi cu majuscule): Data: Semnătura pacientului:”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM**

**I. Criterii de diagnostic:**

* + - * 1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie şi/sau afecţiuni asociate: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.
        2. Determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)
        3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România.
        4. Imagistica - ideal rezonanţă magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanţă de contrast.
        5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

**Diagnosticul pozitiv** de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.

**Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.**

Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

**Diagnosticul etiologic** se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

**Diagnosticul de certitudine** este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.

**II. Tratament**

**Obiective:**

* 1. înlăturarea tumorii,
  2. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelurilor IGF-1,
  3. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.

**Metode terapeutice:**

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

**1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală** este tratamentul de elecţie pentru:

* microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)
* atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsura necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).

Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

**2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică:**

**a)** **Agoniştii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi. Indicaţii:

* când pacientul preferă medicaţia orală
* la pacienţi cu niveluri mult crescute ale prolactinei şi/sau niveluri GH modest crescute şi IGF-1 <2,5 x LSN (limita superioară a normalului).
* ca terapie adiţională la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinaţie analog de somatostatin şi Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală
* doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizaţi ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

**b)** **Analogii de somatostatin** (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul şi Lanreotidul par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generaţia a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente şi mai severe.

**c)** **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** se leagă de receptorii celulari de suprafaţă ai hormonului de creştere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale şi/sau radioterapeutice şi la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentraţiei de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin şi/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice, cefalee şi artralgii. Precautii si atentionari: dimensiunile tumorii pot creşte rar (< 2% din pacienţi), posibil ca fenomen de rebound dupa oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degraba, datorită absenţei tratamentului cu acesta.

**3. Radioterapia hipofizară** este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenţionale.

Eficacitatea şi efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare,

creşterea riscului de apariţie a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficienţa hipofizară este cea mai frecventa complicaţie si se amplifică odată cu trecera timpului, ajungând la rate de 25-50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10-15 ani de la intervenţie.

**PROTOCOL DE TRATAMENT**

Indicaţii:

* Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practicată și in vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale;
* În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.
* Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienţă cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin pana la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.
* Postoperator, în cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se va opta pentru
  + administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau
  + reintervenţia chirurgicală sau
  + radioterapie .
* La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicala are puține șanse de reușite (de exemplu tumorile hipofizare mari**,** fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I – vezi figura 1)

**III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ**

**1. Categorii de pacienţi eligibili**

Pacientul prezintă acromegalie\*\* în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

* + 1. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante
    2. Pacienţii care au contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie sau selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)
    3. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie.
    4. La pacienţii sub 18 ani indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.

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

\* Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).

\*\*Aceasta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului**

**Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.**

**2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

**A.** Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

1. Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză \_ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Data | 0 min | 30 min | 60 min | 120 min |
| Glicemia |  |  |  |  |
| GH |  |  |  |  |

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.

1. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.
2. IGF1. Cel puţin două valori crescute, **în prezenţa tabloului clinic sugestiv**, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puţin 12 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanţă de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

**N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.**

**B**. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

**2.2. Evaluări complementare** (nu **mai vechi de 6 luni**) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.

* Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
* Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi).
* Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
* Electrocardiograma (EKG)
* Ecografie colecist

**2.3. Evaluări suplimentare** pentru depistarea eventualelor complicaţii:

* Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicaţiile cardiovasculare**
* **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign
* Polisomnografie - criterii pentru depistarea şi tratarea sindromului de apnee de somn.
* ecografie tiroidiană

**IV. DOZE**

**LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu LanreotidumPR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

**OCTREOTID (Octreotidum LAR)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creşte la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţii de GH bazal sub 1 ng/l şi cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

**PASIREOTID (Pasireotid LAR)**

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienţii la care nivelurile hormonului de creştere (GH) şi/sau factorului de creştere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacţiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

**V. MONITORIZAREA PACIENTILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ**

**Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.**

**1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):**

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

* GH bazal (random) sau GH in OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici)
* examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcţie de volumul tumoral şi extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice
* ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariţia manifestărilor sugestive de litiază biliară)
* examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
* EKG şi analize curente;
* ecocardiografie la cei trataţi cu Cabergolină cel puţin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiati si 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

**A.** Criterii de control terapeutic optim:

* Simptomatologie controlată
* GH bazal (random) ≤1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
* IGF1=1-1,3 X LSN pentru vârstă şi sex

**B.** Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)

* + - * Simptomatologie controlată
      * GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de GH bazal înainte de tratament
      * IGF1 >1,3 x LSN, dar redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială

**3. Criterii de ineficienţă terapeutică:**

* + - * Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
      * GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% faţă de GH bazal înregistrat înainte de tratament
      * IGF1 >1,3 x LSN, care nu s-a redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)
      * Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacientilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

**Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.**

**VI. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN**

* + - * Pacienţii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condiţiile în care creşterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceştia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
      * Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) in cazul în care se încadrează în categoria de insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienţii pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicaţii operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generaţia I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.
      * Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
      * **Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare**

**VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANŢI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT**

* + - * 1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi/neoperaţi dar cu contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală, iradiaţi sau neiradiaţi, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol).
        2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

**VIII. DOZE PEGVISOMANT**

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF1. Concentraţia serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate in Algoritmul terapeutic.

**IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului**

Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

* 1. Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale (1-1,3 X LSN) pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.
  2. Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

* 1. Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;
  2. IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă
  3. Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi
  4. Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

* 1. Analize hormonale pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi.
  2. Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiati si 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Dacă nu se obţine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină şi Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate in Algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacientilor, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

**Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.**

**X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant**

* Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice
* Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale;
* Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

**XI. ALGORITM TERAPEUTIC**

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.



1 dacă abordarea chirurgicala nu e fezabilă;

2 postoperator, la pacienţi cu niveluri de GH moderate crescute şi IGF1 <2,5 X LSN;

Control optim: valori normale ale GH bazal si IGF1; (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA – vezi recomandari la criterii de excludere)

Necontrolat: orice altă situaţie in afară de control optim;

SSA: analog de somatostatină de generația I, octreotid sau lanreotid.

**A**. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienţii cu contraindicaţii operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienţii cu creşteri moderate ale IGF1 (<2,5 x LSN) şi semne şi simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonişti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament iniţial adjuvant.

La pacienţii cu boală moderat severă şi niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolină după 3 luni se recomandă iniţierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomandă iniţierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la  56 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

**B.** Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

* administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacientii care indeplinesc criteriile de raspuns partial):
  + Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,
  + Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;
* administrarea Pegvisomant in monoterapie;
* evaluarea reintervenţiei chirurgicale.

**C.** Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani la pacienții iradiați, 5 ani la cei neiradiați. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienţei şi siguranţei tratamentului.

**D.** Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

* tratament combinat: analogi de somatostatină de generatia I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maxima de 30 mg/zi);
* terapie cu analogul de somatostatin de generaţia a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcţie de profilul clinic şi paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obţinut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic şi paraclinic), se va recomanda creşterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

**E.** Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficienţă terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua in considerare una dintre variantele de mai jos:

* Radioterapie
* Tratament combinat: Pegvisomant si Pasireotide.

Pentru pacienţii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacientii iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim, dar cu istoric şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicaţia cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

**XII. PRESCRIPTORI:** Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală.", in dozele si pe perioada recomandata in aceasta.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRACŢIE DE EJECŢIE REDUSĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRACŢIE DE EJECŢIE REDUSĂ**

**I. Indicația terapeutică:**

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică.

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

**1. Criterii de includere~~:~~**

Pacienți cu insuficiență cardiaca cronică, simptomatică (clasele II-IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:

- Fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;

- Fracția de ejecție a ventriculului stâng >40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă,

ȘI

peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP ≥300 pg/ml în ritm sinusal, respectiv ≥600 pg/ml în fibrilație atrială),

ȘI

dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).

În toate situațiile, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum TREBUIE asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităților și tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicație în tratamentul insuficienței cardiace, în funcție de profilul clinic al pacientului.

**2. Criterii de excludere:**

* pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru **dapagliflozinum)**
* pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru **empagliflozinum)**
* diabet zaharat tip I
* vârsta sub 18 ani
* afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză
* TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum.

**III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:**

Doza recomandată de dapagliflozinum / empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

**IV. Contraindicații importante:**

Dapagliflozinum / empagliflozinum este contraindicat:

* La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
* Sarcină sau alăptare;
* În caz de intervenție chirurgicală majoră.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

* Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.
* Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m2. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m2 sau în dializă. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m2. Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m2 sau in dializa.
* Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.
* Vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
* Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum se întrerupe imediat.
* Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

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

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

1. Siguranța tratamentului:

* Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică;
* Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum / empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficiența tratamentului:

* Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei;
* Paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienții inițiați conform prezentului protocol și la care se constată o ameliorare a fracției de ejecție în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum / empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

**VII. Prescriptori**:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicină interna. Continuarea tratamentului poate fi facută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”