**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. 28 cod (A10BD15): DCI COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**I. Indicaţii terapeutice**

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

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

La pacienţii insuficient controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

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

**III. Doze şi mod de administrare**

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

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

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

*3.1 Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.*

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

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

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

*3.3. Categorii speciale de pacienţi*

*A.Insuficienţă renală*

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

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

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

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

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

*B. Insuficienţă hepatică*

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

*C. Vârstnici* (≥ 65 ani)

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

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

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

**V. Contraindicaţii**

Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienţii cu:

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

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

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

6.2 Acidoză lactică

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

6.3 Funcţia renală

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

*Monitorizarea funcției renale*

Funcţia renală trebuie evaluată:

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

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

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

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

6.5 Cetoacidoza diabetică

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

6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

6.7 Infecţii ale tractului urinar

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

6.8 Vârstnici (≥ 65 ani)

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

6.9 Amputații ale membrelor inferioare

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

6.10 Intervenţie chirurgicală

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

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

**VIII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa 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**

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.

**I. 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 LAMZEDE 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.**

**II. 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.

**III. 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.

**IV. 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 enzimaticăGenotip Anamneza Ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) | Iniţial IniţialIniţialIniţial, 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-scheletalăRadiografii 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 luniInițial, si la fiecare 24 luni\* Inițial, la fiecare 6/12 luniInițial, 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 O2Spirometrie | 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 clinicRMN cerebral | Inițial,la fiecare 6/12 luniInițial, la fiecare 24 luni\* |
| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)Audiograma/ Potențiale auditive evocate | Inițial, la fiecare 6/12 luniInițial, la fiecare 6/12 luni |
| Cardiologică | Scăderea capacității de efort EKGEcocardiograma | 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 imunHemo-leucogramaImunograma | 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 alfaOligozaharide 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

**V. PRESCRIPTORI**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 300 cod (A10AE56): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 300 cod (A10AE56): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM**

1. **Indicaţie terapeutică:**

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulţi, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

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

În asociere cu metformină (când este tolerată și/sau nu este contraindicată), cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, insulină rapidă, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, necontrolaţi sub terapia anterioară pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, pacienți cărora:

* li s-a administrat anterior medicație antidiabetică orală;
* li s-a administrat anterior insulină și/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecţii separate sau în combinație fixă, cu sau fără antidiabetice orale.
1. **Tratament**

Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecţie subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conţine insulină degludec 1 unitate şi liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 şi 50 de trepte de doză, în paşi de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg).

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutid este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec.Se administrează subcutanat, respectând acelaşi moment al zilei.

1. *Doza iniţială*

La pacienţii aflaţi pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se iniţiază şi se titrează ţinând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unităţi (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.

* + Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.
	+ Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei trataţi cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 şi analog de GLP1 atunci când se iniţiază tratamentul cu Combinaţia Insulina Degludec +Liraglutidum.

Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

1. *La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină*

Tratamentul cu insulină bazală, cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu inhibitor al DPP4, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

* + Tratamentul cu o altă insulină bazală trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinaţii Insulinum Degludec+Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg).
	+ Doza iniţială de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi pe recomandarea de a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru liraglutid de 0,6 mg.
1. *La pacienţii aflaţi pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice*
	* Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree
	* Tratamentul cu agonişti de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agoniști de receptor GLP-1, doza inițială de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acţiune (de exemplu o doză pe săptămână), acţiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie iniţiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.
2. **Contraindicaţii**
* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
1. **Atenţionări și precauții speciale pentru utilizare:**

Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experienţa terapeutică cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienţii cu vârsta > 75 ani este limitată.

Insuficienţă renală

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea liraglutid. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, care utilizează Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child Pugh > 9).

Copii şi adolescenţi

La copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

Afecţiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro- intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienţi.

Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutid, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă.

Deshidratare

Pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

Reacţii la nivelul locului de injectare

Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei.

Pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

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

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

1. **Prescriptori**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM**

1. **Indicația terapeutică**:

Sindroame febrile periodice

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

* Sindroame periodice asociate cu criopirină

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

* Sindromul Muckle-Wells (MWS)
* Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat şi articular cronic (CINCA)
* Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne şi simptome, în afară de urticaria indusă de frig.
* Sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
* Sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)
* Febrei familiale mediteraneane (FMF)
1. **Criterii de includere a unui pacient în tratament:**

**Criterii de includere**

* Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD), febră familială mediteraneană (FMF)
* Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmari urmatoarele elemente:

* Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc;
* Modificări ale investigațiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie și trombocitoză, anemie, creșterea reactanților de fază acută.
* Se mai pot folosi pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncții lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creșteri ale nivelului de proteine, creșterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS și NOMID).

**Criterii de excludere:**

* Reacții de hipersensibilitate severa sau intoleranta la Canakinumab
* Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
* Pierderea calităţii de asigurat
* Lipsa răspunsului la tratament
1. **Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze**:

**Doze:**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este:

***Adulți, adolescenți și copii ≥ 4 ani:***

* 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
* 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg
* 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și < 15 kg

***Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:***

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg

Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF este:

* 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
* 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și ≤ 40 kg

Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.

Dacă nu a fost obținut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

Pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF) canakinumab trebuie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

**Mod de administrare: -** subcutanată.

Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.

****

****

1. **Contraindicații/ precauții:**

**Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**Infecții**: - canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați atent, pentru detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispune la infecții.

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. In cazul aparitiei unei infectii severe in timpul terapiei cu canakinuma, tratamentul se intrerupe temporar, pana la vindecarea infectiei.

**Screening pentru tuberculoză**

La aproximativ 12% dintre pacienți cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, creste riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab şi după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

**Neutropenie și leucopenie**

Frecvent s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,5 x 109/l) și a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

**Neoplazii**

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

**Reacții de hipersensibilitate**

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor

evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost

raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

**Funcție hepatică**

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

**Vaccinări**

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecţiei prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile.

Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

**Reacții adverse:**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost infecțiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.

La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrului grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ≥ grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienţi (frecvente) şi scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienţi, scăderile au fost, în general, tranzitorii şi infecţia asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacţie adversă.

La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete (≥ grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienţi, hemoragia nu a fost identificată ca reacţie adversă. Scăderea uşoară şi trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienţi, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

1. **Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice:**
* pacienții tratați cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
* Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.
1. **Criterii pentru intreruperea tratamentului**
* Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
* Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.
1. **Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.”
2. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

1. **Definirea afecțiunii:**

Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrica, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie si Neurologie Pediatrica ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar si copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socio- economice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:

* + - * Sindromul clinic izolat (CIS);
			* Forma cu recurenţe şi remisiuni;
			* În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;
			* Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;
			* Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).

Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.

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

Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea disabilităţii, permiţând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.

1. **Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator**
	* + - Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
			- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);
			- Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
			- Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.
2. **Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:**
* Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
* Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
* tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1);

**(1)** În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alţi agenţi cu mecanism de acţiune similar.

* afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.
* Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
* Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice(2)

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

* sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
* alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
* Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
* Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situaţie medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării şi stabilizarea efectelor acesteia.
* Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniţia tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
* Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
* Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
* Varsta sub 2 ani

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

Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.

Pentru femeile care îşi planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

* se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;
* tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepţiei.
1. **Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod.

Pentru varsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).

În situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

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

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

**La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.**

1. **Întreruperea temporară a tratamentului**

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

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.

**Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:**

* + - * Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
			* Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
			* Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
			* Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
			* Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
			* Reacţii adverse severe.

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

* Întreruperea tratamentului imunomodulator;
* Schimbarea medicamentului imunomodulator;
* Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:
* sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
* boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.
* Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:
* pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
* Asocierea altor medicamente simptomatice
* Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
* Administrarea unui medicament imunosupresor
1. **Prescriptori:**

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

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă

**CLASE DE MEDICAMENTE**

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

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
* Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

**Doze şi mod de administrare:**

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

* La copii cu Scleroza Multipla, începând cu varsta de 12 ani se administreaza flacoane de 250 micrograme, astfel: se va incepe cu ¼ flacon, primele 3 administrari, apoi ½ flacon, urmatoarele 3 administrari, ¾ flacon urmatoarele 3 administrari, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.
* **Interferon beta 1a cu administrare intramusculară**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
* Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la varsta de 12 ani

**Doze şi mod de administrare:**

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu ¼ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observaţie: prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.

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

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
* Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.
* Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product- information\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-%20information_ro.pdf))

**Doze şi mod de administrare:**

* 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
* La pacienţii cu varsta între 12 şi 18 ani, se se va administra: sapt 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.
* La pacientii cu varsta intre 2 si 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrata, pentru aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.
* **Glatiramer acetat**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat.
* Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, incepand cu varsta de 12 ani (<https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf>)

**Doze şi mod de administrare** (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa pacientului):

* 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
* 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.
* Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.
* La copiii cu varsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observaţii:

* Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.
* Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
* Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.
* **Peginterferon Beta 1-a**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
* Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, incepand cu varsta de 10 ani, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrica

**Doze şi mod de administrare**

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

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

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

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

**Contraindicaţii şi precauţii**

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.

Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.

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

**Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse**

Cele mai frecvente reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi cefalee ce survin la câteva ore după administrare\*.

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

Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

* Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
* Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
* Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

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

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

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

* Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.
* Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.
* Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

**Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului**

* Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)
* Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

**Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor**

* Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.
* TSH - periodic
* Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă
* **Teriflunomidum**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;
* se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc

**Doză şi mod de administrare:**

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf>)

* Copii şi adolescenţi cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
* Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.
* Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.
* Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observaţii:

* Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
* Se recomandă precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

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

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

* Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseste în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează să rămână gravide):

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

**Indicaţia terapeutică**

Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

* Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, sau
* Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

**Criterii de includere**

Indicaţii la iniţierea terapiei:

* Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.
* Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
* Copii cu Scleroza Multipla, ca medicatie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au raspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicatie (doar atunci cand forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic si imagistic).

**Doze şi mod de administrare:**

* 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.
* 300 mg/doza, o administrare la 6 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora.

300 mg/doza sc. sub forma a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

Intr-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflaţi în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni

Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, IÎ 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

2 seringi x 150 mg preumplute la 4 saptamani, SC. Doza care se administrează este de 300mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumab 300mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecție s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecție; la o distanță mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei injecții. Locurile de administrare ale injecției subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Injecția nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritaţii, eritem, echimoze, infecţii sau cicatrici.

Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienții neexpuși anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent natalizumab și li s-au administrat deja cel puțin 6 doze, timpul de observație de 1 oră după administrarea injecției poate fi redus sau eliminat pentru injecțiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție la injectare.

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la minimum 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

La copii doza este 3-5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o data la 4 luni - în perfuzie iv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

**Contraindicații**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
* Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
* La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare).
* Asocierea cu alte TMB.
* Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

Observaţii:

* Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;
* Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
* Monitorizarea clinică, biologică şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
* leucoencefalopatie multifocală progresivă;
* infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;
* insuficienţă hepatică;
* reacţii de hipersensibilitate.
* Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.
* După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).
* Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.
* Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.
* Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată.
* Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.
* **Alemtuzumabum**

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

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

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

**1.** Pacienţi, netrataţi anterior (naivi), cu cel puţin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puţin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puţin un puseu în ultimele 12 luni) şi cu cel puţin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creşterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

**2.** Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puţin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală şi cel puţin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puţin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

**Doze şi mod de administrare:**

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

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

Terapia iniţială cu 2 cicluri de tratament:

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

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

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

Observaţii:

* Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
* La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aştepta până la normalizarea numărului de leucocite.
* Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

**Siguranţă:**

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

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

Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:

* Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
* Pacienţii aflaţi în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
* Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.
* În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacţii mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
* Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.
* **Ocrelizumabum**

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

**Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei**

**1.** Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienţi adulţi trataţi anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.

**2.** Tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce priveşte durata bolii şi nivelul de dizabilitate şi cu caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

**Doza recomandată**

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei

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

* metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
* antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum; În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

**Doza iniţială**

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

**Dozele ulterioare**

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

Observaţii:

Înainte de administrarea perfuziei:

* Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.
* Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).
* Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

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

* întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei
* administrarea de tratament simptomatic
* monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.

După administrarea perfuziei:

* Pacienţii trataţi cu Ocrelizumab trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.
* Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.
* **Fingolimodum**

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

**Conditionare:** capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

**Indicaţie terapeutică**

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă **extrem de activă la urmatoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:**

* Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau
* Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

**Doza recomandată**

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

La pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

* Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
* Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.
* Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

**Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:**

Înaintea administrării primei doze

* efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
* efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
* efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
* efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

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

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

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

* dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

**Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:**

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

* o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
* peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;
* peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menţionate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescand, depasesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg si trebuie să creasca doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

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

* Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;
* Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:
* cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
* când, după intervalul de 6 ore, au loc:
* frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;
* nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
* interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatica: Trebuie efectuate analize ale funcţiei hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului şi în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 în timpul administrării terapiei şi, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

* În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:
* mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.
* de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.
* În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:
* valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

**Contraindicaţii**

* Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.
* Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).
* Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).
* Neoplazii active cunoscute.
* Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
* În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
* Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
* Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienţii nu au stimulator cardiac.
* Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.
* Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;
* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
* **Dimethyl Fumarate**

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

**Indicaţie terapeutică**

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

**Doza recomandată**

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

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

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarateîmpreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

**Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.
* La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite ≥ 0,8 × 109 /l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
* Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.
* Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109/l).
* În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.
* Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109 /l) care persistă mai mult de 6 luni.
* În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.
* **Cladribină**

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

**Indicaţie terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

**Doza recomandată**

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabileste la inceputul fiecarei saptamani din ciclul de tratament, în functie de greutatea pacientului.

**Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcţie de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
|  | Interval de valori ale greutatii | Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament |
|  | kg | Saptamana 1 de tratament | Saptamana 2 de tratament |
|  | doza | Ambalaje de utilizat | Doza | Ambalaje de utilizat |
|  | 40 până la < 50 | 40 mg (4 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate | 40 mg (4 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate |
|  | 50 pana la < 60 | 50 mg (5 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat | 50 mg (5 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat |
|  | 60 pana la < 70 | 60 mg (6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat | 60 mg (6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat |
|  | 70 pana la < 80 | 70 mg (7 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat | 70 mg comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat |
|  | 80 pana la < 90 | 80 mg (8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate | 80 mg (8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate |
|  | 90 pana la < 100 | 90 mg (9 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat | 90 mg (9 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat |
|  | 100 pana la < 110 | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat |
|  | 110 si peste | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat |

**Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie de zile**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | Numar total de comprimate/saptamana | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4 | Ziua 5 |
|  | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
|  | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|  | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|  | 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
|  | 8 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
|  | 9 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
|  | 10 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

* în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
* cel puţin 800 celule/mm3 înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Insuficienţă renală*

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.

*Insuficienţă hepatică*

Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

*Vârstnici*

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.

**Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului
* Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)
* Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
* Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
* Tumoare malignă activă
* Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
* Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).

**• Siponimod**

**Indicaţie terapeutica**

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creştere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurenţelor-, cu boală activă evidenţiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

**Doze şi mod de administrare**

Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 şi implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreţinere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3 (homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de iniţiere, cât şi în perioada de întreţinere.

**Iniţierea tratamentului**

Tratamentul trebuie iniţiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 şi 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3.

**Schema de iniţiere a tratamentului cu siponimod**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  | Pachet/kit de titrare Ziua | Doză siponimod | Număr de comprimate de 0,25 mg |
|  | Ziua 1 | 0,25 mg | 1 comprimat |
|  | Ziua 2 | 0,25 mg | 1 comprimat |
|  | Ziua 3 | 0,5 mg | 2 comprimate |
|  | Ziua 4 | 0,75 mg | 3 comprimate |
|  | Ziua 5 | 1,25 mg | 5 comprimate |

**Tratamentul de întreţinere**

Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 1 mg pe zi la pacienţii cu genotip CYP2C9\*2\*3 sau \*1\*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 2 mg pe zi la pacienţii cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9\*1\*1, CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*2\*2).

**Doză(e) omisă(e)**

Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

**Grupe speciale de pacienţi**

Siponimod nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

**Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate** hemoleucograma completă, funcţia hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienţilor cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienţi cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecendente de infarct miocardic sau antecendente de insuficienţă cardiacă NYHA clasa I şi II).

Pacienţii fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentaţie care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testaţi pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

**Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod**, ca măsură de precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:

* bradicardia sinusală (frecvenţă cardiacă < 55 bpm),
* antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
* antecedente de infarct miocardic sau
* antecedente de insuficienţă cardiacă (pacienţi cu NYHA clasele I şi II).

La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc ≥500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

**Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate:** hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 109/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 109/l la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de 0,6 x 109/l, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

**Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:** Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

**Contraindicaţii:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi
* Sindrom imunodeficitar.
* Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
* Neoplazii active.
* Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
* Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
* Pacienţi cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceştia nu au stimulator cardiac.
* Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
* În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

**Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:**

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

**Oprirea tratamentului**

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienţilor cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

**Vaccinarea:**

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace.”

**ANEXA Nr. 1**

**Alemtuzumab - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului**

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

|  |  |
| --- | --- |
| Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab | Calendar |
| Ziua 1 tratament | Ziua 2 tratament | Ziua 3 tratament | La 30 zile post tratament | La 120 zile post tratament |
| Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei | Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg demetilprednisolon sau tratament echivalent). | X | X | X |  |  |
| De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice şi/sau antipiretice. | X | X | X |  |  |
| Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral | Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab. | X | X | X | X |  |
| Sarcină şi contracepţie | Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament. | X |  |  |  |  |
| Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt. | X |  |  |  |  |
| Regimul alimentar | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului. | X |  |  |  |  |

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ**

**I. Urticarie cronică spontană – generalităţi**

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5-1% din populația generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

**II. Diagnostic**

1. Examenul clinic evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.
2. Evaluarea severității bolii și a eficacității terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0-42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).
3. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evalueazâ pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolecenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.
4. Pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. Pe baza rezultatelor obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

**III. Tratament**

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

**Tratamentul convențional sistemic**

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația a doua. Conform ghidurilor actuele acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2-4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obține un răspuns satisfăcător se poate crește până la de 4 ori doza.

**Tratamentul biologic**

Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenti (12-17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2-4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, cand se evaluează răspunsul la tratament. Se considera pacienti respondenti cei la care după 6 luni de tratament s-a obtinut un scor UAS7<16 dar nu a ajuns la valoarea 0 si o scadere a scorului DLQI cu cel puțin 5 puncte față de momentul inițial. La acesti pacienti, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodica la 6 luni.Evaluarea va fi atat pentru eficacitate cât și pentru siguranță.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerarea atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥16) dupa primele 6 luni de tratament cât și la cei complet respondenți (UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni).

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioara a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

După întreruperea tratamentului (UAS7 ≥16 sau UAS7 = 0 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situaţia reapariţiei leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-iniţiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienţi adulţi pct.4, adolescenţi 12-17 ani pct.5).

**IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți**

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

* Diagnostic de Urticarie cronică spontană

 și

* Scorul UAS7≥16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28

și

* DLQI≥ 10

 și

* Pacient eligibil pentru terapia biologică

și

* Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
* răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

* a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

* pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

**V. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12-17 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adolescenți (12-17 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

* Diagnostic de Urticarie cronică spontană

și

* Scorul UAS7≥16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28

și

* cDLQI≥ 10

și

* Pacient eligibil pentru terapia biologică

și

* Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
* răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

* a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

* pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

**Consimţământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (Anexa 5).

**Registrul de pacienți**

Este obligatorie introducerea pacienților în Registrul Naţional de Urticarie în perioada terapiei conventionale sistemice sau la inițierea terapiei biologice și la fiecare evaluare de 6 luni, Medicii din specialitatea de alergologie şi imunologie clinică vor avea dreptul de a utiliza fără nicio restricție platforma dezvoltată de Societatea Română de Dermatovenerologie pentru modulul de Urticarie în baza unei solicitări către SRD.

**VI. Criterii de excludere:**

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

**Contraindicații absolute**

* + 1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi.
		2. Copii cu vârsta sub 12 ani

**Se recomandă consult de specialitate, dupa caz, pentru:**

1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

**VII. Evaluarea tratamentului**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7<16 și a unui scor DLQI scăzut cu cel puțin 5 unități față de scorul initial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7=0 și DLQI de 0-2. Reacțiile adverse se monitorizează pe toata perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

**Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului.

**VII. Prescriptori**

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialităţile: alergologie şi imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia in perioadele dintre evaluari dar nu poate face evaluarea sau prescriptia din momentul evaluarii.”

**Anexa Nr. 1**

**Scorul UAS7**

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

Scopul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Scor** | **Papule** | **Prurit** |
| 0 | Absente | Absente |
| 1 | Ușor (<20 papule / 24 ore) | Ușor (prezent, dar nu deranjant sau supărător) |
| 2 | Moderat (20-50 papule / 24 ore) | Moderat (deranjant, dar nu interferează cu activitatea zilnică normală sau cu somnul) |
| 3 | Intens (>50 papule / 24 ore sau zone extinse de papule confluente) | Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul) |

**Interpretare**

Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:

* UAS7 = 28–42, UCS severă, prurit intens și >50 papule in 24 de ore sau arii mari, confluente de papule
* UAS7 = 16–27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule in 24 de ore
* UAS7 = 7–15, UCS ușoară, prurit ușor și până in 20 de papule in 24 de ore
* UAS7 = 1–6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 in 24 de ore
* UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile

**UAS7 ≥ 16 și angioedem sau UAS7≥ 28 reprezintă CSU forma severă.**

**Anexa Nr. 2**

**SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii**

**Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulţi**

|  |  |
| --- | --- |
|  Unitatea sanitară: | Data: |
|  Nume pacient: Semnatura pacient:  | Diagnostic:Nume si parafa medic: |
|  Adresa: | Scor: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

 0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

 2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

 6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

 11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

 21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii** (**cDLQI**)

|  |  |
| --- | --- |
|  Unitatea sanitară: |  |
|  Data: | Scor: |
|  Nume: Nume parinti: | Vârsta:Nume si parafa medic |
|  Adresa: | Diagnostic: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

 Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

 0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

 2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

 6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

 11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

 21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Anexa Nr. 3**

**Fişa initiala de evaluare şi monitorizare a pacientului adult si adolescent ( 12 -17 ani)cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic**

 DATE GENERALE

 **Pacient:**

 Nume .....................................................................

 Prenume .................................................................

 Data naşterii (zi/lună/an): \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

 CNP: ∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟

 Adresă corespondenţă/telefon: ...............................................................................

 ..............................................................................................................................

 Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |¯| NU |¯|

 Anexaţi un exemplar DA |¯| NU |¯|

 Nume medic de familie + adresă corespondenţă: ....................................................

 ..............................................................................................................................

 **Medic curant alergolog/dermatolog:**

 Nume ............................................................ Prenume ........................................

 Unitatea sanitară ....................................................................................................

 Adresa de corespondenţă ......................................................................................

 Telefon: ...................................... Fax .................................... E-mail ....................

 Parafa: Semnătura:

**I. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC UCS** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Diagnostic cert de UCS: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

**II. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observaţii** (**motivul întreruperii, reacţii adverse**)**, ineficienţă etc.**) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU** |
| 1. |  |  |  |
| 2. |  |  |  |

**IV. EVALUARE CLINICĂ:**

Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | La iniţierea terapiei | Actual |
| **Scor UAS7\*** |  |  |
| **Scor DLQI\***  |  |  |

\* se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL ALERGOLOG/DERMATOLOG CURANT

**V. EVALUARE PARACLINICĂ:**

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant alergolog/dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemogramă: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| IgE seric total |  |  |  |
| Proteina C reactive (CRP) |  |  |  |
| ATPO |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

**VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:**

**INIŢIERE** |¯| **CONTINUARE** |¯|

**Agent biologic** (**DC**) **..............................** (**DCI**) **.........................**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | interval | data administrării | doza | mod administrare |
| 1 | Vizită iniţială | 0 |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la fiecare 6 luni |  |  |  |

**VII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:**

 Excelenta ¯ Bună |¯| Necorespunzătoare |¯|

**VIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

 .....................................................................................................................................

 .....................................................................................................................................

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Urticarie. Este obligatorie introducerea in Registrul National de Urticarie si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul alergolog/dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de inregistrare consulatie, reteta etc) precum si la fiecare evaluare pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la sase luni de la initierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Anexa Nr. 4**

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

**DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

 Subsemnatul/Subsemnata ................................................................. menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|¯| (pentru paciente)

Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....................................................................................

 Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE) Medic: (completati cu majuscule)

 NUME ................................... NUME...................................

 PRENUME **............................**  PRENUME.............................

 Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:

 Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

**Anexa Nr. 5**

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

 **Copilul** ..................................................................................................,

 **CNP** copil: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

 **Subsemnaţii** ..........................................................................................,

 CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

 CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

 (se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ..........................................., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....................., judeţul .........................., telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ............................................., diagnosticat cu ......................................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ......................................................

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor personale şi medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|¯| (pentru paciente)

Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

 ........................................................................................................................

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

 ........................................................................................................................

|  |  |
| --- | --- |
|  Data |  Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali |
|  |  ............................................................................ |
|  |  ............................................................................ |
| Semnătura şi parafa medicului |  Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ) ............................................................................ |