

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

- 1. La anexa nr. 1, în tabel, protocoalele terapeutice corespunzătoare pozițiilor nr. 137 cod (L01XC02) și nr. 338 cod (L04AC07) se abrogă.**
- 2. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 395 se introduc douăzeci și patru noi poziții, pozițiile 396 - 419, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
396	A16AB13	ASFOTAZA ALFA
397	A16AB20	PEGUNIGALSIDASUM ALFA
398	A16AX04	NITISINONUM
399	A07EA06	BUDESONIDUM
400	C10AX06	ICOSAPENT ETHYL
401	C10AX18	VOLANESORSENUM
402	L04AC03	ANAKINRA
403	L04AJ03	PEGCETACOPLANUM
404	L01EE02-EC01	COBIMETINIBUM + VEMURAFENIBUM
405	L01EE03-EC03	BINIMETINIBUM + ENCORAFAENIBUM
406	L01EC03-EE01	ENCORAFAENIBUM + CETUXIMABUM
407	L01EM03	ALPELISIB
408	L01EN02	PEMIGATINIBUM
409	L01EX14	ENTRECTINIBUM
410	L01EX18	AVAPRITINIBUM
411	L01EX19	RIPRETINIBUM
412	L01FX18	AMIVANTAMABUM
413	L01FX20	TREMELIMUMABUM
414	L01XK52	COMBINAȚII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM)
415	L01XM02	IVOSIDENIBUM
416	N07XX15	INOTERSENUM
417	L04AL02	ROZANOLIXIZUMABUM
418	V03AE10	NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS
419	V10XX05	LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retinene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry :

- **bărbați (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieți:** în prezența de manifestări semnificative*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;
- **subiecți de sex feminin (toate vârstele): monitorizare;** se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

**) manifestări semnificative sunt considerate: acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.*

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. Stabilirea schemei de tratament prin substituție enzimatică la pacienții cu BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul **Agalsidasum Beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depășească 15 mg Agalsidasum Beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu saperon farmacologic, Migalastatum, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa

(utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastatum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta s-au saponat farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastatum, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

III. Criterii de excludere din tratamentul de substituție enzimatică

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala Fabry la inițierea și pe parcursul terapiei de substituție enzimatică

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Respirație (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu) Fumat (da/nu) Spirometrie	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic Profil trombofilie (proteină C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, anual inițial, dacă este accesibil

Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

**)Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.*

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALĂ FABRY ce nu beneficiază de tratament de substituție enzimatică se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale Alfa-galactozidază A (Alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității Alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi, și apariția manifestărilor clinice din boala Fabry.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimactice, prin determinarea nivelului de activitate a Alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimactice sau chiar absența acesteia confirmă boala.
- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **Adulții și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- **Adulții și copii de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu Agalsidasum Alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienții diagnosticați începând cu vârsta de 7 ani și eligibili pentru includerea în tratament pot iniția tratamentul cu Agalsidasum Alfa.

4. Indicația terapiei cu Agalsidasum Alfa în boala Fabry (face obiectul unui contract cost volum):

Agalsidasum Alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de Alfa-galactosidază A).

5. Obiectivele terapiei cu Agalsidasum Alfa în boala Fabry:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

II. Schema de tratament cu agalsidasum alfa la pacienții adulți și copii cu diagnostic confirmat de BOALĂ FABRY

Agalsidasum Alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute.

Soluția perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum Alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.

La **copii și adolescenți (7-18 ani)** Agalsidasum Alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii și adolescenți (7-18 ani) cărora li s-a administrat Agalsidasum Alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neașteptate privind siguranța.

Nu s-au efectuat studii la **pacienții cu vârsta peste 65 ani** și în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la acești pacienți, deoarece nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu Agalsidasum Alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la Agalsidasum Alfa ar fi asociați cu efecte clinice semnificative asupra siguranței (de exemplu reacții la perfuzie) sau a eficacității.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidasum Beta pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu saperon farmacologic, Migalastatum, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastatum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidasum Alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidasum Beta saperon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastatum, pentru boala Fabry, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Agalsidasum Beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferința medicului sau pacientului pentru terapie orală.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu AGALSIDASUM ALFA

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu AGALSIDASUM ALFA

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	Inițial Inițial Inițial Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)
	Monotorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig	Inițial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Inițial, la fiecare 6 luni
	Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 24-36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24-36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	Inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	Inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	Inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

**Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare*

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală fabry care nu beneficiază de tratament cu AGALSIDASUM ALFA se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsuri terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie și pediatrie.”

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 50, cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbații și femeile.

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

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

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu MIGALASTATUM

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

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

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

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

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu Migalastatum pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

II. Indicațiile terapiei cu migalastatum în BOALA FABRY:

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

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

Migalastatum este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

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

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

III. Obiectivele terapiei cu migalastatum în BOALA FABRY:

- **Ameliorarea simptomatologiei și**
- **Prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu Migalastatum privind funcția renală:**
În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastatum. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă: **Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu Migalastatum.**
- **Rezultatele privind funcția cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**
După 18 luni de tratament cu Migalastatum, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastatum a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.
- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE și în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastatum a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.
- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastatum au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**

- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastatum de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastatum a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.
- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastatum la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE (FACETS), Migalastatum a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastatum la pacienții cu BOALĂ FABRY

Doze Migalastatum: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani este de 123 mg Migalastatum (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

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

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

Durata tratamentului cu Migalastatum: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

V. Criterii de excludere din tratamentul cu MIGALASTATUM

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu Migalastatum sau care au fost trecuți la acest tratament.
- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu Migalastatum.
- Reacții adverse severe la medicament

Contraindicații:

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

^{*)} criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu MIGALASTATUM

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	Inițial Inițial Inițial Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, urée serică	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	Inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	Inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	Inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-Agalsidasum Beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

*)Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTATUM se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.

VII. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie și pediatrie.”

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 76, cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 76, cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM

I. Indicație terapeutică

Adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, precum și la copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe), ca adjuvant la regimul alimentar:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

II. Criterii de includere:

1. Copii și adolescenți (vârsta ≥ 8 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (Hfhe),
2. Adulți (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă primară.
3. Ca adjuvant la dietă:
 - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
 - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

III. Doze și mod de administrare

Doza inițială uzuală de alirocumabum la pacienții adulți este de 75 mg (1 injecție a 75 mg), administrată o dată la interval de 2 săptămâni, o doză de 150 mg (1 injecție a 150 mg) administrată o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg (1 injecție a 300 mg sau consecutiv 2 injecții a 150 mg) o dată la interval 4 săptămâni (lunar), administrate subcutanat. Oricare din cele trei doze pot fi utilizate pentru inițierea tratamentului.

Pentru copii și adolescenți, doza se stabilește în funcție de greutatea corporală:

Greutatea corporală	Doza recomandată	Doza recomandată pentru scaderea suplimentară a LDL colesterol
Mai puțin de 50kg	150 mg o data la 4 săptămâni (lunar)	75 mg o data la 2 săptămâni
Mai mult de 50 kg	300 mg o data la 4 săptămâni (lunar)	150 mg o data la 2 săptămâni

Doza de alirocumabum va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist, pediatru sau diabetolog, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la

momentul inițierii tratamentului cu alirocumabum, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcție de riscul cardiovascular specific al pacientului și răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

ADULȚI cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Clase de risc		Ținta de LDL-colesterol
RCV foarte crescut	Indivizi cu cel puțin una din următoarele: • BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. • DZ cu afectare de organ țintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 și durată > 20 de ani • BRC severă (RFG_e < 30 mL/min/1,73 m²) • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major • SCORE $\geq 10\%$.	< 55 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV crescut	Indivizi cu: • Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA $\geq 180/110$ mmHgunt uit, • Hipercolesterolemie familială fără alt FR major • Pacienții cu DZ cu durată ≥ 10 ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali • BRC moderată (RFG_e = 30 – 59 mL/min/1,73 m²) • SCORE $\geq 5\%$ și < 10%	< 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV moderat	• Pacienți cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durată < 10 ani și fără FR adiționali • SCORE $\geq 1\%$ și < 5%	< 100 mg/dl
RCV scăzut	• SCORE < 1%	<115 mg/dl

COPII și ADOLESCENȚII cu hipercolesterolemie familială heterozigotă

Conform criteriilor ESC/EAS bazate pe valorile LDL-colesterolului:

1. La copiii cu antecedente familiale de colesterol crescut sau boală coronariană prematură, pragul diagnostic acceptat este $\geq 4,0$ mmol/L (≥ 160 mg/dL).
2. Dacă unul dintre părinți prezintă un defect genetic cunoscut, pragul diagnostic pentru copil este $\geq 3,5$ mmol/L (≥ 130 mg/dL).

Ținta LDL-colesterol

- LDL-colesterol <130 mg/dL la copii cu vârsta ≥ 10 ani
- 50% reducere față de valoarea pre-tratament la copii 8-10 ani.

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

Alirocumabum se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului.

Pentru a administra doza de 300 mg, fie se administrează doza unică de 300 mg sau se efectuează consecutiv două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare. Alirocumabum nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

Înainte de utilizare, alirocumabum trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

IV. Monitorizarea tratamentului

Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ținta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4 – 8 săptămâni.

După stabilirea dozei optime de alirocumabum, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face inițial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumabum dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Precauții de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumabum și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m²).

Alirocumabum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VII. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

VIII. Prescriptori

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog, pediatru sau internist precum și cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze

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

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

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

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

Tabelul 1. Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror evenimente adverse (RA) (excluzând febra):

Grad (CTC-EA)*	Modificări recomandate ale dozei de Dabrafenibum
	Administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
Grad 4	Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0	

Atunci când reacțiile adverse sunt controlate în mod eficient, poate fi luată în considerare o creștere a dozei cu același nivel utilizat și pentru reducerea acesteia. Doza de Dabrafenibum nu trebuie să depășească 150 mg de două ori pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinina serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic și imagistic – CT torace și abdomen nativ și cu substanța de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu Dabrafenibum, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.
- consult oftalmologie și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu Dabrafenibum, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu Dabrafenibum și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu Dabrafenibum inclusiv la întreruperea tratamentului cu Dabrafenibum.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori:

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

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

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

A. MELANOMUL MALIGN

I. Indicații (incluere necondiționată):

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

**Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi rețrați cu terapie anti-BRAF dacă medicul curant consideră raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN).*

IV. Posologie

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

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

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

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

Doze omise

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

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

Mod de administrare

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

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

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei.

Dabrafenibum trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a Dabrafenibum și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută.

Dabrafenibum trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum.

Pacienți cu metastaze cerebrale

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

Sarcina

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

Asocierea cu alte medicamente:
Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Tabelul 1. Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror evenimente adverse (RA) (excluzând febra):

Grad (CTC-EA)*	Modificări recomandate ale dozei de Dabrafenibum Administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
Grad 4	Oprăți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0	

Tabelul 2. Reduceri recomandate ale dozei:

Nivel de doză	Doză de Dabrafenibum În monoterapie sau în asociere cu Trametinibum	Doza de Trametinibum Numai în asociere cu Dabrafenibum
Doza inițială	150 mg de două ori pe zi	2 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	100 mg de două ori pe zi	1.5 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	75 mg de două ori pe zi	1 mg o dată pe zi
A treia reducere a dozei	50 mg de două ori pe zi	1 mg o dată pe zi
Nu se recomandă ajustarea dozei de Dabrafenibum sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum. Nu se recomandă ajustarea dozei de Trametinibum sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în asociere cu Dabrafenibum.		

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

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

Evaluare periodică:

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) – soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu Dabrafenibum cu/fără Trametinibum, fără ajustarea dozei.

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

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

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

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

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

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

Insuficiență renală – dacă creatinina este crescută, tratamentul cu Dabrafenibum trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenibum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context.

Evenimente hepatice – se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu Trametinibum să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu Trametinibum.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită – dacă este administrat în asociere cu Trametinibum atunci tratamentul cu Dabrafenibum poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii – nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum sau Trametinibum.

Rabdomioliză – nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum.

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

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

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

B. CANCER PULMONAR FĂRĂ CELULE MICI (NSCLC)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Trametinibum în asociere cu Dabrafenibum este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600.

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

II. Criterii de includere:

- Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutație BRAF V600.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată de Trametinibum, administrat în în asociere cu Dabrafenibum, este de 2 mg o dată pe zi.

Doza recomandată de Dabrafenibum, administrat în în asociere cu Trametinibum, este de 150 mg de două ori pe zi.

Trametinibum trebuie administrat oral cu un pahar plin cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate și nu trebuie amestecate cu alimente, ci administrate cel puțin cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă. Se recomandă administrarea dozei de Trametinibum la aceeași oră în fiecare zi.

Doza zilnică de Trametinibum trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de Dabrafenibum. În cazul în care se omite o doză, aceasta trebuie administrată numai dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mare de 12 ore.

Dacă este omisă o doză de Dabrafenibum, doza de Dabrafenibum trebuie administrată numai dacă mai sunt peste 6 ore până la următoarea doză.

Dacă pacientul vomită după administrarea de Trametinibum sau Dabrafenibum, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

V. Modificările dozei:

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o reducere a dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi Tabelele 1 și 2).

Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului când Trametinibum este administrat în asociere cu Dabrafenibum, atunci ambele doze trebuie reduse simultan sau întrerupte temporar sau definitiv.

Nu sunt recomandate modificări ale dozei din cauza reacțiilor adverse asociate carcinomului cutanat scuamos (cuSCC) sau melanomului primar nou (a se vedea RCP al Dabrafenibum pentru detalii suplimentare).

Tabelul 1. Reduceri recomandate ale nivelului de dozare:

Nivel de doză	Doză de Trametinibum În monoterapie sau în asociere cu Dabrafenibum	Doza de Dabrafenibum* Numai în asociere cu Trametinibum
Doza inițială	2 mg o dată pe zi	150 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	1.5 mg o dată pe zi	100 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	1 mg o dată pe zi	75 mg de două ori pe zi
A treia reducere a dozei (numai în asociere)	1 mg o dată pe zi	50 mg de două ori pe zi
Nu se recomandă ajustarea dozei de Trametinibum sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu Dabrafenibum. Nu se recomandă ajustarea dozei de Dabrafenibum sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în asociere cu Trametinibum.		
* Vă rugăm să consultați RCP al Dabrafenibum, Doze și mod de administrare, pentru instrucțiuni privind dozarea privind tratamentul cu Dabrafenibum în monoterapie.		

Tabelul 2. Schemă de modificare a dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (RA) (excluzând febra):

Grad (CTC-EA)*	Modificări recomandate ale dozei de Trametinibum Administrat în monoterapie sau în asociere cu Dabrafenibum
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
Grad 4	Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0	

Când reacțiile adverse la un pacient sunt controlate eficient, se poate lua în considerație din nou creșterea dozei, urmând aceleași etape de dozare aplicate la reducerea acesteia. Doza de Trametinibum nu trebuie să depășească 2 mg o dată pe zi.

Atenționări și precauții speciale

Febră

Dacă temperatura unui pacient este $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tratamentul cu Dabrafenibum și Trametinibum trebuie întrerupt. În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la apariția primului simptom al febrei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum sunt ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica semnele și simptomele infecției și, dacă este necesar, tratați conform ghidurilor în vigoare.

Administrarea Trametinibum și Dabrafenibum, trebuie reluată dacă pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 24 de ore, fie (1) cu aceeași doză, fie (2) cu o treaptă terapeutică inferioară a dozei, dacă febra este recidivantă și/sau a fost însoțită de alte simptome severe, inclusiv deshidratare, hipotensiune arterială sau insuficiență renală.

Uveită

Nu sunt necesare modificări ale dozei în cazul uveitei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oculară.

Dacă uveita nu răspunde la terapia oftalmică locală, administrarea Dabrafenibum trebuie întreruptă până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi administrarea Dabrafenibum trebuie reluată după ce este redusă cu o treaptă de dozare.

Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

Neplazii non-cutanate cu mutație RAS

Trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile înainte de continuarea tratamentului cu Dabrafenibum la pacienții cu neoplazie non-cutanată, cu mutație RAS. Nu este necesară modificarea dozei de Trametinibum când acesta este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

Trametinibum trebuie întrerupt la pacienții cu o scădere asimptomatică, absolută de >10% a FEVS comparativ cu nivelul de bază.

Nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum când Trametinibum este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

Dacă FEVS se redresează, se poate relua tratamentul cu Trametinibum, dar sub o monitorizare precaută și reducerea dozei cu un nivel.

Trametinibum trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă de gradul 3 sau 4 sau scădere semnificativă din punct de vedere clinic FEVS, care nu se redresează în 4 săptămâni.

Ocluzia venei retiniene (OVR) și dezlipirea epiteliului pigmentar retinian (DEPR)

Dacă pacienții raportează tulburări vizuale noi, precum reducerea vederii centrale, vedere încețoșată sau pierderea văzului în orice moment în timpul terapiei cu Trametinibum, se recomandă o evaluare oftalmologică imediată.

La pacienții diagnosticați cu OVR, tratamentul cu Trametinibum, administrat în asociere cu Dabrafenibum, trebuie oprit definitiv.

Dacă pacientul este diagnosticat cu DEPR, urmați schema de modificare a dozei de Trametinibum din Tabelul 3. Nu este necesară modificarea dozei de Dabrafenibum când este administrat în asociere cu Trametinibum în cazuri confirmate de DEPR.

Tabelul 3. Modificări recomandate ale dozei de Trametinibum pentru DEPR:

DEPR grad 1	Continuați tratamentul cu o evaluare lunară a retinei până la corectare. În cazul în care DEPR se agravează, urmați instrucțiunile de mai jos și întrerupeți administrarea de Trametinibum până la 3 săptămâni
DEPR grad 2-3	Întrerupeți administrarea de Trametinibum până la 3 săptămâni
DEPR grad 2-3 care se ameliorează la gradul 0-1 în 3 săptămâni	Reluați administrarea de Trametinibum la o doză inferioară (redușă cu 0,5 mg) sau opriți administrarea de Trametinibum la pacienții cu 1mg de Trametinibum pe zi
DEPR grad 2-3 care nu se ameliorează la cel puțin gradul 1 în 3 săptămâni	Oprește definitiv a tratamentul cu Trametinibum

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Nu trebuie să li se administreze Trametinibum pacienților suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și semne pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice.

Trebuie oprită definitiv administrarea de Trametinibum la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită legată de tratament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta >65 ani. Pot fi necesare ajustări mai frecvente ale dozelor la pacienții cu vârsta >65 ani.

Insuficiență renală

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

Nu există date cu privire la acțiunea Trametinibum la pacienții cu insuficiență renală severă; de aceea, nu se poate determina o necesitate potențială de ajustare a dozei.

Trametinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele disponibile dintr-un studiu clinic de farmacologie indică un impact limitat al insuficienței hepatice severe asupra expunerii la Trametinibum.

Trametinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă când este administrat în asociere cu Dabrafenibum.

Pacienți non-caucazieni

Siguranța și eficacitatea Trametinibum la pacienții non-caucazieni nu au fost determinate. Nu sunt date disponibile.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 174, cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

A. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Cabozantinibum este indicat în tratamentul carcinom cu celule renale în stadiu avansat:

- 1. Ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (conform IMDC).**
- 2. La pacienți adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe aceste indicații și linii de tratament, se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Pentru indicația nr 1:

- vârstă ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
- pacienții cu carcinom cu celule renale netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil conform IMDC
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

Pentru indicația nr 2:

- vârstă ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
 - Pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au ținut VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) sau liganzii acestuia
 - Pacienți cu metastaze cerebrale tratate
 - Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
 - Efecte adverse intolerabile la terapia anterioară (tratament anterior întrerupt definitiv datorita toxicității)
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

2. Criterii de excludere

Pentru indicația nr 1:

- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienții cu carcinom cu celule renale cu risc favorabil conform criteriilor IMDC
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Pentru indicația nr 2:

- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III. Doza și mod de administrare

Pentru carcinomul cu celule renale doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

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

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

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

IV. Monitorizarea tratamentului:

ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelele pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

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

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

- ***Eșecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți cu insuficiență cardiacă

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

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. CARCINOMUL HEPATOCELULAR (CHC)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Cabozantinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil
- Tratament anterior cu Sorafenib
- Progresie după cel puțin un tratament sistemic anterior pentru CHC
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- Scor Child-Pugh A
- Status de performanță ECOG – 0, 1

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinibum

III. Tratament și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

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

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

Insuficiența hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
 - Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR, TGO, TGP, bilirubina totală)
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică sau clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - a se vedea cap VI de la lit. A

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

C. CARCINOM TIROIDIAN DIFERENȚIAT (CTD)

I. Indicația terapeutică (includere neconditionată)

Cabozantinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul sau după terapiile sistemice administrate anterior.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 146 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic sau citologic de cancer tiroidian diferențiat (DTC)
- Pacient refractar la tratamentul anterior cu Iod-131 sau considerat neeligibil pentru tratament cu Iod-131 pentru cancerul tiroidian diferențiat (DTC)
- Tratament cu un inhibitor tirozin kinazic anti receptor al factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR) și cu boală în progresie în cursul sau după acest tratament
- Status de performanță ECOG – 0 sau 1

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinibum

I. Tratament și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

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

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

Insuficiența hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

Insuficiență renală

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

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

II. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
 - Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, TGO, TGP, bilirubina totală)
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

III. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică sau clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – a se vedea cap VI de la lit. A

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 378, cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 378, cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG

A. TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI IMUNE (TPI)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu TPI primară cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală.

Avatrombopag trebuie administrat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente, inclusiv atunci când se administrează doza mai puțin frecvent decât o dată pe zi.

2. Doze:

Se va utiliza cea mai mică doză de avatrombopag necesară pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ după cum este necesar pentru a reduce riscul de sângerare. A nu se utiliza avatrombopag pentru normalizarea numărului de trombocite.

Schema inițială de administrare a dozelor

Doza inițială recomandată de avatrombopag este de 20 mg (1 comprimat) o dată pe zi, cu alimente.

Ajustarea dozelor:

Ajustările dozelor (vezi Tabelul 2 și Tabelul 3) se bazează pe răspunsul din punct de vedere al numărului de trombocite. A nu se depăși o doză zilnică de 40 mg (2 comprimate).

Tabelul 2: Ajustările dozelor de avatrombopag la pacienții cu TPI

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Ajustarea dozelor sau măsuri
< 50 după cel puțin 2 săptămâni de tratament cu avatrombopag	- Se crește cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 150 și ≤ 250	- Se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 250	- Se oprește administrarea avatrombopag. - Se crește monitorizarea trombocitelor la o frecvență de două ori pe săptămână. - Atunci când numărul de trombocite este mai mic de $100 \times 10^9/l$, se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3 și se reinițiază tratamentul.
< 50 după 4 săptămâni de administrare de avatrombopag 40 mg o dată pe zi	Se oprește administrarea avatrombopag.
> 250 după 2 săptămâni de administrare de avatrombopag 20 mg o dată pe săptămână	Se oprește administrarea avatrombopag.

Tabelul 3: Nivelurile dozelor de avatrombopag pentru titrare la pacienții cu TPI

Doză [‡]	Nivel al dozei
40 mg o dată pe zi	6
40 mg de trei ori pe săptămână ȘI 20 mg în cele patru zile rămase ale fiecărei săptămâni	5
20 mg o dată pe zi*	4
20 mg de trei ori pe săptămână	3
20 mg de două ori pe săptămână SAU 40 mg o dată pe săptămână	2
20 mg o dată pe săptămână	1

* Schema inițială de administrare a dozelor la toți pacienții *cu excepția* celor care iau *inductori duali moderați sau puternici* sau *inhibitori duali moderați sau puternici* ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv.

[‡] Pacienții carora li se administrează avatrombopag mai puțin frecvent decât o dată pe zi trebuie să ia medicamentul în mod consecvent de la o săptămână la alta.

- Nivelul 3 al dozei: trei zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni, miercuri și vineri
- Nivelul 2 al dozei: două zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni și vineri
- Nivelul 1 al dozei: în aceeași zi în fiecare săptămână, de exemplu luni

În cazul unei doze omise, pacienților trebuie să li se administreze doza de avatrombopag omisă imediat ce își amintesc. Pacienții nu trebuie să ia două doze odată pentru a compensa doza omisă și trebuie să ia doza următoare conform schemei curente de administrare.

Asociere

Avatrombopag poate fi asociat cu alte medicamente pentru TPI. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la asocierea avatrombopag cu alte medicamente pentru tratamentul TPI primare pentru a evita valori ale numărului de trombocite situate în afara intervalului recomandat și a stabili dacă doza oricăruia dintre medicamente trebuie redusă.

3. Monitorizarea tratamentului:

După inițierea tratamentului, numărul de trombocite se evaluează cel puțin o dată pe săptămână până la atingerea unui număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și $\leq 150 \times 10^9/l$. Trebuie efectuată monitorizarea numărului de trombocite de două ori pe săptămână în primele săptămâni ale tratamentului la pacienții cărora li se administrează avatrombopag numai o dată sau de două ori pe

săptămână. Trebuie efectuată, de asemenea, monitorizarea de două ori pe săptămână după ajustările dozelor în timpul tratamentului.

Din cauza riscului potențial de apariție a unor valori ale numărului de trombocite peste $400 \times 10^9/l$ în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al oricăror semne sau simptome de trombocitoză. După atingerea unui număr stabil de trombocite, trebuie determinat numărul de trombocite cel puțin lunar. După oprirea administrării avatrombopag, numărul de trombocite trebuie obținut săptămânal timp de cel puțin 4 săptămâni.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag

- dacă numărul de trombocite nu crește la $\geq 50 \times 10^9/l$ după 4 săptămâni de administrare a dozelor la doza maximă de 40 mg o dată pe zi.
- dacă numărul de trombocite este mai mare de $250 \times 10^9/l$ după 2 săptămâni de administrare a dozelor la doza de 20 mg o dată pe săptămână.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

- Avatrombopag nu trebuie administrat la pacienți cu trombocitopenie imună cronică în încercarea de normalizare a numărului de trombocite.
- Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării avatrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat.
- trebuie manifestată precauție la pacienții cu polimorfisme ale CYP2C9 cu pierdere a funcției, întrucât acestea pot determina creșterea expunerii la avatrombopag.
- Există informații limitate privind utilizarea avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog. Prescrierea se realizează în cadrul Programului național de boli rare, 6.27- ”boli rare-medicamente incluse condiționat” din sublista C secțiunea C2 din anexa la HG nr 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

B. TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI SEVERE LA PACIENȚI ADULȚI CU BOALĂ HEPATICĂ CRONICĂ

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei severe la pacienți adulți cu boală hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu trombocitopenie severă din boala hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și trebuie să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice, gastroenterologice sau chirurgicale.

1. Mod de administrare:

Administrare orală.

Avatrombopag trebuie administrat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente.

2. Doze:

Doza zilnică recomandată de avatrombopag se stabilește în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi Tabelul 1). Administrarea trebuie inițiată cu 10-13 zile înainte de procedura planificată.

Pacientului trebuie să i se efectueze procedura la 5-8 zile după ultima doză de avatrombopag.

Tabelul 1: Recomandare privind doza zilnică de avatrombopag

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Doza administrată o dată pe zi	Durata administrării
< 40	60 mg (trei comprimate de 20 mg)	5 zile
≥ 40 până la < 50	40 mg (două comprimate de 20 mg)	5 zile

Durata tratamentului

Având în vedere informațiile limitate, avatrombopag nu trebuie administrat o perioadă mai lungă de 5 zile.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrate două doze concomitent pentru a compensa o doză omisă. Doza următoare trebuie administrată în ziua următoare, la ora obișnuită.

4. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de administrarea tratamentului cu avatrombopag și în ziua unei proceduri, trebuie efectuată determinarea numărului de trombocite, pentru a avea siguranța că există o creștere adecvată a numărului de trombocite și nu o creștere neașteptat de mare a numărului de trombocite

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

Evenimente trombotice/tromboembolice:

Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării avatrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat.

Insuficiență hepatică severă:

Există informații limitate privind utilizarea avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

Pacienții cu boală hepatică clasa C Child Pugh care iau avatrombopag înaintea unei proceduri invazive trebuie evaluați în ziua procedurii pentru depistarea unei eventuale creșteri neașteptat de mari a numărului de trombocite.

Administrare concomitentă cu preparate care conțin interferon:

Se cunoaște că preparatele care conțin interferon reduc numărul de trombocite; prin urmare, acest lucru trebuie avut în vedere în cazul administrării de avatrombopag concomitent cu preparate care conțin interferon.

Lactoză:

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

VII. Prescriptori

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog, gastroenterolog sau specialități chirurgicale. Prescrierea se realizează în cadrul grupeii de boală G10- Medicamente de suport pentru afecțiuni oncologice, hematologice și pentru terapia durerii”, din sublista C secțiunea C1 din anexa la HG nr 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 390, cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 390, cod (M05BX07): DCI VOSORITIDUM

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

Vosoritidum este indicat în tratamentul acondroplaziei la pacienți cu vârsta de cel puțin 2 ani, ale căror epifize nu sunt închise. Diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică.

Acondroplazia reprezintă cea mai comună formă de displazie scheletală (face parte din grupa displaziilor metafizare). Se caracterizează prin statură mică, disproporționată, macrocefalie, bose frontale, brahidactilie cu aspect de mână "în trident", intelect normal.

Este o patologie genetică rară, cu transmitere autozomal-dominantă, cauzată de o **variante heterozigotă patogenă** de tip activator **localizată la nivelul genei receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR3)**. Acondroplazia este o displazie scheletică moștenită în manieră autozomal dominantă, însă 80% din cazurile de acondroplazie sunt *de novo*. Absența istoricului familial nu exclude diagnosticul. Feții cu formă homozigotă nu sunt viabili. Mutația activatoare a FGFR3 va perturba procedul de diferențiere a condrocitelor de la nivelul cartilajului de creștere, influențând în primul rând creșterea oaselor lungi; în timp însă sunt afectate și dezvoltarea scheletului axial și osificarea membranoasă ceea ce poate conduce la: stenoza foramenului magnum, modificări în dezvoltarea coloanei vertebrale și a structurilor craniofaciale.

II. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Prezența în stare heterozigotă în gena *FGFR3* (*receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor*) care codifică pentru proteina receptorul 3 al factorului de creștere a fibroblastelor, situată la nivelul brațului scurt al cromozomului 4p16.3 (diagnostic molecular/genetic) a uneia dintre variantele genetice:
 - NM_000142.4:c.1138G>A, p.Gly380Arg;
 - NM_000142.5: c.1138G>C, p.Gly380Arg;
 - *Altă mutație activatoare a FGFR3 asociată cu acondroplazia*
2. Tablou clinic și radiologic specific.

DIAGNOSTICUL PRENATAL

Este indicat atunci când există un istoric familial—prin prezența unui părinte afectat sau a unui copil cu acondroplazie dintr-o sarcină anterioară iar părinții solicită evaluare prenatală. De asemenea, este recomandat atunci când **ecografia fetală** evidențiază **semne sugestive pentru acondroplazie** (scurtare rizomelică a membrilor, cu lungimea femurului sub percentila 3, proeminența boselor frontale, punte nazală deprimată, degete de lungime egală, macrocefalie progresivă cu creșterea circumferinței craniene peste percentila 95, mână în trident, polihidramnios -AFI > 24 cm). Ecografia 3D/4D poate oferi detalii suplimentare despre morfologia faciesului și a membrilor. Evidențierea acestor particularități ecografice impune stabilirea unui diagnostic cert, necesar pentru a asigura o consiliere prenatală adecvată, care să includă discuții privind managementul postnatal și prognosticul. Modificările ecografice sugestive pentru acondroplazie devin, în general, evidente abia după 24 de săptămâni de gestație și sunt adesea subtile. Testarea genetică efectuată pe baza unor anomalii ecografice sugestive pentru acondroplazie identificate înainte de 24 de săptămâni trebuie să ia în considerare cu atenție alte displazii scheletice, mai severe, și să includă testarea genetică și pentru

alte displazii scheletale, cu excepția situațiilor în care un părinte sau un frate are deja diagnosticul de acondroplazie.

DIAGNOSTICUL CLINIC POSTNATAL - PERIOADA DE NOU-NĂSCUT

Semnele clinice care ridică suspiciunea de acondroplazie la nou-născut sunt: • lungime redusă la naștere; • rizomelie (scurtare proximală a membrelor); • macrocefalie; • bose frontale proeminente; • aplatizarea punții nazale; • degete scurte cu aspect "în trident" al mâinii; • torace mic; • hipotonie.	Aspectele radiologice sugestive la nou-născut sunt: • rizomelie (scurtarea segmentelor proximale a oaselor lungi); • brahidactilie • anomalii pelvine cu oase iliace cu aspect pătrat, acetabule orientate orizontal/plate (aspect de "urechi de Mickey Mouse") și îngustarea găurilor ischiadice mari; • aplatizarea creștelor acetabulare; • radiotransparență accentuată la nivelul femurului proximal; • anomalii metafizare generalizate, cu aspect de metafize evazate, cupare epifizara mai ales la nivelul femurului distal • îngustarea progresivă a distanței interpediculare vertebrale în sens cranio-caudal în regiunea lombară
--	--

ULTERIOR PERIOADEI DE NOU-NĂSCUT

Manifestări clinice posibile la orice vârstă: Schelet si aparat locomotor • Statura mica disproporționata • Scurtare rizomelica a membrelor superioare • Limitarea extensiei la articulatia cotului • Brahidactilie cu configuratie in „trident” a mainilor • Deformare in var a membrelor inferioare • Cifoza toracala, accentuata in mica copilarie • Lordoza lombara accentuata, aparuta odata cu debutul mersului Craniu • Macrocefalie cu proeminenta boselor frontale • Îngustarea foramen magnum • Dismorfie cranio-faciala cu hipoplazia masivului facial mijlociu • Punte nazala deprimata („nas in sa”), columela scurta, nari antevergate • Prognatism mandibular • Malocluzie dentara Torace si aparat respirator • Torace mic, plat, uneori in „clopot” Abdomen si aparat digestiv • Abdomen proeminent Aparat auditiv • Hipoacuzie de transmitere	Caracteristici radiologice posibile la orice vârstă: • Oase scurte, cu aspect tubular • Îngustarea progresivă a distanței interpediculare la nivelul coloanei lombare inferioare • Platispondilie • Proiecția anterioară a corpurilor vertebrale • Os iliac cu aspect pătrat și acetabul orizontalizat • Col femural scurt • Anomalii metafizare ușoare, generalizate
--	---

III. Tratament

Tratamentul specific acondroplaziei este tratamentul cu **analogul modificat al peptidului natriuretic de tip C (PNC) - Vosoritidum**.

Tratamentul cu vosoritidum trebuie initiat cu aprobarea echipei multidisciplinare și continuat prin medic endocrinolog/pediatru/genetician. Se recomandă să fie supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu acondroplazie, displazii scheletale genetice sau alte tulburari de creștere.

IV. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament

I. Criterii de includere în tratamentul cu vosoritidum

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu Vosoritidum

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ:

1. Pacienți cu vârsta ≥ 2 ani și < 18 ani
2. Diagnostic molecular/genetic cert de acondroplazie (prezența în stare heterozigotă a uneia dintre variantele genetice):
 - NM_000142.4:c.1138G>A, p.Gly380Arg;
 - NM_000142.5: c.1138G>C,p.Gly380Arg;
 - Altă mutație activatoare a FGFR3 asociată cu acondroplazia
3. Prezența cartilajelor de creștere deschise la nivelul epifizelor oaselor lungi documentată cel puțin prin una din următoarele :
 - **Radiografii de genunchi bilateral** (tibia proximală, femur distal), **efectuate în ultimele 6 luni** înainte de inițierea administrării, **dacă debutul pubertar a avut loc**;
 - **Radiografii de mână nondominantă efectuate în ultimul an** înainte de începerea tratamentului **dacă pubertatea nu a început**;
 - **Viteză anuală de creștere mai mare de 1,5 cm/an**, evaluată pe o perioadă de cel puțin 6 luni.
4. Absența contraindicațiilor tratamentului, care se vor stabili în funcție de vizita de evaluare (a se vedea mai jos)

I.2. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. Pacienți cu alte variante patogene la nivelul genei FGFR3
3. Antecedente personale de hipotensiune arterială recurentă, simptomatică și necontrolată
4. Sarcina
5. Alăptarea
6. Pacienți cu boli cardiace sau vasculare semnificative

Inițierea tratamentului cu Vosoritidum

Înainte de a prescrie vosoritidum, trebuie evaluată eligibilitatea pacientului pentru acest tratament, iar diagnosticul de acondroplazie trebuie confirmat prin testare genetică și documentat în dosarul medical al pacientului (obligatoriu).

Indicație inițierii terapiei cu vosoritide se stabilește în urma **consultației de evaluare**, la inițiativa **medicului evaluator** (medic din specialitățile endocrinologie, pediatrie sau genetică medicală cu experiență în acondroplazie) și cu ajutorul echipei multidisciplinare (medic endocrinolog, pediatru, genetician, medic neurolog, neurochirurg, ORList, pneumolog, ortoped, oftalmolog, medic de recuperare, kinezoterapeut)

Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată în centre cu expertiză în diagnosticul și terapia tulburărilor de creștere/a bolilor metabolice osoase rare și în același timp cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Pacienții ar trebui examinați în timpul vizitei de screening premurgătoare inițierii pentru a exclude complicații severe ale acondroplaziei sau afecțiuni generale de sănătate care pot influența creșterea sau tratamentul cu Vosoritidum. Orice complicații ale acondroplaziei sau alte condiții care afectează creșterea trebuie evaluate și tratate înainte de începerea tratamentului.

Pacienții necesită evaluări medicale, radiologice, de laborator și măsurători ale rezultatelor înainte de inițierea tratamentului cu vosoritide (**Anexa 1 și Tabelul 2**). **Dacă pacientul prezintă complicații severe ale acondroplaziei (stenoză sau compresie la nivelul joncțiunii craniocervicale sau ale măduvei spinării, deformări vertebrale, tulburări de respirație în somn), trebuie instituit tratamentul medical / chirurgical adecvat înainte de inițierea vosoritide.** Se recomandă de asemenea evaluarea screening a altor comorbidități care ar putea afecta viteza de creștere, de la hipotiroidism la boala celiacă (tabelul 2). Pacienții cu afecțiuni cardiace, alte condiții predispozante la hipotensiune sau cei care iau medicamente asociate cu scăderea tensiunii arteriale pot avea un risc crescut de hipotensiune simptomatică indusă de vosoritide și pot necesita monitorizare mai atentă la inițierea terapiei.

EVALUARE INIȚIALĂ trebuie să urmărească obligatoriu următorii parametri NU MAI VECHI DE 6 LUNI

EVALUARE CLINICĂ

- indici antropometrici (talie, greutate, perimetru cranian, talie șezândă, lungimea membrului inferior = Talie totală – talie șezândă, raport vertex-pube/pube-sol, anvergura brațelor, circumferința abdominală) și înscrierea pe curbele dedicate pacienților cu acondroplazie evaluarea simetriei șoldurilor, examinarea clinică a scheletului, în special membrele și coloana vertebrală
- medicație concomitentă, istoric medical (complicații, intervenții chirurgicale)
- funcții vitale: TA, AV
- stadiul dezvoltării pubertare (stadializare Tanner)
- evaluare cardio-vasculară: EKG, ecocardiografie
- evaluarea funcției respiratorii cu polisomnografie
- evaluare ORL pentru a identifica creșterea disproporționată a amigdalelor și vegetațiilor adenoide, disfuncțiile neuromotorii, otita medie recurentă;
- evaluare medic stomatolog și ortodont (copii cu vârsta peste 4 ani), efectuată în ultimul an
- evaluare ortopedică care să cuprindă evaluarea clinică a șoldurilor, membrelor și coloane vertebrale
- evaluare neurologică
- evaluare neurochirurgicală (dacă există semne/simptome de compresie medulară);
- evaluarea funcționalității și calității vieții: STEMS la copiii mai mari de 5 ani (instrument de screening zilnic al mobilității și simptomelor), opțional Chestionar evaluare a calității vieții (PEDSQL sau APLES), Chestionar de evaluare a sănătății copiilor (CHAQ), evaluarea independenței funcționale a copiilor (chestionar WeeFIM) (chestionare cuprinse în Anexa 1).

EVALUARE PARACLINICĂ

- investigații biologice: hemoleucograma, albumină serică, sideremie, creatinina, uree, TGO, TGP, Ca seric total și ionic, magneziu, fosfat seric, fosfatază alcalină, 25OH vitamina D, PTH, IgA, Ac antitransglutaminază A, funcție tiroidiană (TSH, FT4)
- evaluări imagistice: radiografie bilaterală de genunchi cu evaluarea tibiei proximale și femurului bilateral (nu mai veche de 6 luni la pacienții la care a început pubertatea), respectiv radiografie de mână nondominantă nu mai veche de 1 an la cei la care nu a început pubertatea), IRM cranio-cerebral și coloană vertebrală, ideal cu acoperirea întregului canal rahidian, obligatoriu doar la cei cu *simptome/semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară**.
- **clinic:** regresie motorie sau întârzierea achiziției motorii, apnee, dificultăți la înghițire, creștere ponderală deficitară, clonus, hiperreflexie și slăbiciune musculară.

- **paraclinic** scor eAFMS ≥ 3 (Anexa 2); evenimente hipopneice centrale care determină scăderea saturațiilor de oxigen sub 85% la polisomnografie.

* *simptome/semne clinice sau paraclinice sugestive de compresie medulară*

V. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE CU VOSORITIDUM A PACIENȚILOR CU ACONDRPLAZIE:

Tratamentul cu Vosoritidum trebuie monitorizat și coordonat de un medic pediatru/endocrinolog sau genetician care are experiența în abordarea terapeutică a acondroplaziei sau displaziilor scheletale și altor tulburări de creștere în cadrul unei echipe multidisciplinare. Aceasta echipa cuprinde pe lângă cele trei specialități și: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrică, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Inițierea tratamentului cu Vosoritidum trebuie efectuată în centre cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Vosoritidum se administrează zilnic sub formă de injecție subcutanată. Doza recomandată este determinată de greutatea pacientului și este cuprinsă între 15-30 $\mu\text{g/kg}$ corp, cu mențiunea că în general doza este invers proporțională cu vârsta de inițiere.

Schema terapeutică este prezentată în tabelul 1.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de vosoritidum, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora planificată pentru administrarea dozei, doza omisă NU mai trebuie administrată. Pacienții/persoanele care au grijă de pacienți trebuie sfătuiți să continue cu doza planificată pentru ziua următoare.

Tabelul 1: Doză unică în volume stabilite după greutatea corporală, exprimate în ml (respectiv unități (U) pentru seringile gradate în unități)							
Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Vosoritidum 0,4 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,5 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidum 0,56 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,7 ml concentrație: 0,8 mg/ml		Vosoritidum 1,2 mg solvent (apă pentru preparate injectabile): 0,6 ml concentrație: 2 mg/ml	
	Volum injecție zilnică (ml)						
		ml	Unități	ml	Unități	ml	Unități
4	0,12 mg	0,15 ml	15 U				
5	0,16 mg	0,20 ml	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 ml	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 ml	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 ml	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 ml	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 ml	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 ml	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 ml	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 ml	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 ml	40 U

Modul de administrare, atenționări și precauții speciale pentru utilizare - conform RCP

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Prima doză de vosoritidum trebuie administrată sub supraveghere medicală pentru a se asigura că tehnicile utilizate de pacienți și familii sunt corecte și că pacientul tolerează injecția.

Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 2 ore, deoarece timpul de înjumătățire al medicamentului este de 28 min. Se poate reduce timpul de monitorizare la 1 oră în cazul copiilor mai mari (vârsta de 6 ani și peste), dacă nu există complicații și pacienții sunt stabili din punct de vedere medical.

Pulsul și tensiunea arterială trebuie verificate înainte de dozare, la 15 și 30 de minute după injectare și apoi la fiecare 30 de minute până la încheierea perioadei de observație. Dacă copilul are hipotensiune arterială simptomatică, este necesară o reevaluare în echipa multidisciplinară, cardiologică și neurologică.

Vizitele de monitorizare continuă trebuie să înceapă 2-4 săptămâni după prima doză de vosoritidum și apoi trebuie să includă vizite la 3-6 luni și anuale. Prima consultație de urmărire ar putea fi oferită la distanță (telefonice sau prin telemedicină) dacă acest lucru este considerat sigur de către medicul curant, la 2-4 săptămâni după prima doză de vosoritidum; se vor verifica evenimentele adverse, tehnica de injectare, toleranța, complianța pacientului, provocările cu administrarea medicamentului și se va răspunde la orice întrebări suplimentare. Medicul curant poate decide efectuarea unei evaluări față în față la 3 luni sau la 6 luni după inițierea tratamentului, în concordanță cu practica obișnuită pentru alte terapii de stimulare a creșterii și în funcție de vizita online de la 2-4 săptămâni.

EVALUAREA CLINICĂ LA 2-4 SĂPTĂMÂNI DE LA ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI trebuie să urmărească: Prezentarea tehnicii de injectare, a eventualelor comorbidități/simptome/semne noi apărute, identificarea eventualelor efecte adverse, evaluarea eventualelor provocări în administrarea terapiei.

MONITORIZARE LA INTERVALE DE 3-6 LUNI:

- Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, IMC
- Funcții vitale: TA, AV
- Evaluarea statusului pubertar
- Examen clinic al soldurilor, membrelor și coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serică, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină
- Înregistrarea istoricului medical: noi complicații, intervenții chirurgicale
- Prezentarea/monitorizarea efectelor adverse

EVALUARE ANUALĂ

- Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, IMC
- Funcții vitale: TA, AV
- Evaluarea statusului pubertar
- Examen clinic al soldurilor, membrelor și coloanei vertebrale
- Evaluare paraclinică: HLG, sideremie, funcție renală și hepatică, calcemie totală și albumină serică, proteinemie, magneziu, fosfor seric, fosfatază alcalină, 25 OH vitamina D, PTH, TSH, FT4
- STEMS (screening zilnic al mobilității și simptomelor) la copiii peste 5 ani – anexa 2
- Chestionar de evaluare a calității vieții (PedsQL / APLES) - opțional – anexa. 1
- Chestionar CHAQ - opțional, anexa 1

- Evaluarea independenței funcționale (WeeFIM) - opțional, anexa 1
- Consult neurologic, în funcție de caz neurochirurgical
- Consult ORL
- Polisomnografie
- Evaluare cardiologică cu EKG și ecocardiografie
- Consult ortopedie
- Evaluare dentară și ortodontică anuală începând cu vârsta de 4 ani
- Evaluare radiologică cu radiografie de genunchi bilateral la pacienții la care debutul pubertar a avut loc și radiografie de mână nondominantă la fiecare 2 ani la pacienții prepuberi
- IRM cerebral și coloană vertebrală -copiii cu simptome/semne sugestive de compresie medulară

Tabelul nr. 2

	Pre-initiere / Initiere tratament	La 2-4 saptamani de la initierea tratamentului	Evaluare 3/6 luni de la initiere tratament	Evaluare anuală
Testare genetică	X			
Evaluare clinică				
Obținerea consimtamantului parintilor si discutarea implicatiilor tratamentului cu pacientul si familia	X			
Antrenarea familiei in vederea efectuarii injectiilor subcutanate	X			
Inregistrarea istoricului medical al pacientului: complicatii, interventii chirurgicale	X	X	X	X
Prezentarea si explicarea reactiilor adverse asociate administrarii medicamentului /Monitorizare efecte adverse	X	X	X	X
Masurarea TA si pulsului	X		X	X
Examenul clinic al soldurilor, membrelor si coloanei vertebrale	X		X	X
Evaluare status dezvoltare pubertara	X		X	X
Evaluări imagistice				
Radiografie de genunchi bilateral la pacienții la care debutul pubertar a avut loc și radiografie de mână nondominantă anual la pacienții prepuberi	X			X
Evaluare IRM cerebrală și coloană vertebrală la pacienții cu simptome sugestive de compresie medulară.	X	Oricând apar semne clinice sau paraclinice sugestive pentru compresia medulară		
Evaluari paraclinice				
TSH, FT4	X			X
Hemoleucograma, sideremie, creatinina (Rata de filtrare glomerulara - bedside Schwarz), uree, TGO, TGP, Ca ionic, Ca total, albumina, proteine totale, magneziu, fosfat seric, fosfatază alcalină, PTH, 25OHvitamina D, IgA, Ac antitransglutaminaza A	X			X
EVALUĂRI COMPLEMENTARE				
EKG, ecografie cardiacă				
Consult neurologic	X			X
Consult neurochirurgical	Ghidat de semne/simptome sugestive de compresie medulară			

Consult ortopedic	X			X
Consult ORL	X			X
Consult medic stomatolog si ortodont (după 4 ani)	X			X
Polisomnografie	X	Oricand la nevoie (semne/simptome de compresie medulară și/sau tulburări respiratorii)		X
Evaluare raspuns la tratament				
Masuratori antropometrice: talie, talie sezand, viteza de crestere anuala calculata, anvergura bratelor, perimetru cranian, greutate, circumferinta abdominala, indice de masa corporala	X		X	X
STEMS (instrument de screening zilnic al mobilitatii si simptomelor) - la copiii peste 5 ani	X			X
Chestionar evaluare a calitatii vietii (PedsQL sau APLES) - optional	X			X
Chestionar de evaluare a sanatatii copiilor (CHAQ) - optional	X			X
Evaluarea independentei functionale a copiilor (chestionar WeeFIM) - optional	X			X

Criterii de întrerupere a tratamentului

1. Lipsa potențialului de creștere, indicată de o viteză de creștere < 1,5 cm/an
2. Închiderea cartilajelor de creștere de la nivelul epifizelor oaselor lungi
3. Sarcină
4. Pacientă care alăptează
5. Fenomene de hipersensibilitate severă

Criterii de reevaluare a indicației de tratament/de întrerupere temporară

1. Vârsta 2-4 ani – fără semne de progres neuromuscular/involuție în achiziții
2. Vârsta 4-5 ani – absența achiziției procedurilor de autoîngrijire
3. Peste 5 ani – afectarea calității vieții/a inserției sociale;
4. Hipotensiunea arterială persistentă
5. Intervențiile chirurgicale asociate cu risc de hipotensiune arterială
6. Sindrom de compresie cervico-medulară – întrerupere temporară, cu reevaluare medicală și neurochirurgicală
7. Deformarea importantă a coloanei vertebrale (creșterea unghiului gibozității cu peste 20 grd)
8. Alunecarea epifizei capului femural

VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: endocrinologie, genetică medicală, pediatrie.

Inițierea și monitorizarea la 3-6 luni se va realiza într-un centru de diagnostic din cadrul unei clinici universitare din București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Craiova și Oradea. În centrele desemnate se va constitui echipa multidisciplinara care să includă, alături din specialitățile amintite, medici în următoarele specialități: ortopedie pediatrică, neurochirurgie, neurologie pediatrică, ORL, pneumologie/somnologie, oftalmologie, recuperare medicală/kinetoterapie, psihologie. Echipa de management local remite Rețelei Naționale de Expertiză în managementul Bolilor osoase rare datele pacientului cel puțin odata pe an.

ANEXA 1

Scala STEMS ("Screening Tool for Everyday Mobility and Symptoms", screening zilnic al mobilitatii si simptomelor) – obligatorie la copilul peste 5 ani – PENTRU EVALUAREA PERFORMANTELOR MOTORII

Scor	1	2	3	4	5
Descriere	Independent	Baston	Cîrjă/cârje	Dispozitiv de mers cu roți	Dispozitiv de mers de tip scaun rulant sau scuter electric
Grade	A fără durere sau oboseală suplimentară care să limiteze activitatea				
	B1 durere care modifică gradul de activitate la sfârșitul zilei.				
	B2 oboseală care modifică gradul de activitate la sfârșitul zilei				
	C atât durere, cât și oboseală care modifică gradul de activitate la sfârșitul zilei				

La fiecare din scorurile 1-5 se adaugă unul din gradele A-C (*ex: 2B2 = oboseală care modifică gradul de activitate la finalul zilei, mergând ajutat de baston*)

SCALA WeeFIM® (copii cu vârsta 3-5 ani) - PENTRU EVALUAREA PERFORMANTELOR MOTORII

Fișă scor WeeFIM®

Nume: _____

Data nasterii: / /

Varsta: luni

Data evaluarii: _____

*Folositi Normele de pe verso pentru copiii de 3 pana la 8 ani.

Spital/unitate: _____

Metoda de administrare: ☐ Observatie directa ☐ Interviu cu:

* Leziune: ☐ TCC ☐ Amputatii multiple ☐ Arsuri (Notă- WeeFIM® nu este necesar pentru injuria medulară sau orbire)

Domeniu	Scor	Vârsta	Argumentați pentru acordarea acestui scor	*Datorat unei leziuni?
Îngrijire personală				
1. Alimentare				☐ Da ☐ Nu
2. Îngrijire personală				☐ Da ☐ Nu
3. Îmbăiere				☐ Da ☐ Nu
4. Îmbrăcare- partea superioară a corpului				☐ Da ☐ Nu

Domeniu	Scor	Vârstă	Argumentați pentru acordarea acestui scor	*Datorat unei leziuni?
5. Îmbrăcare- partea inferioară a corpului				☐ Da ☐ Nu
6.Toaletare				☐ Da ☐ Nu
7.Continență urinară				☐ Da ☐ Nu
8.Continență fecală				☐ Da ☐ Nu
Total				
Mobilitate				
9.Transfer: Scaun/Scaun cu roțile				☐ Da ☐ Nu
10.Transfer: Toaletă				☐ Da ☐ Nu
11.Transfer duș/cadă				☐ Da ☐ Nu
12.Locomoție: mers/scaun cu roțile/ mers în 4 membre/târâre				☐ Da ☐ Nu
13.Locomoție: urcat scări				☐ Da ☐ Nu
Total				
Comunicare				
14.Înțelegere				☐ Da ☐ Nu
15.Expresie				☐ Da ☐ Nu
Cogniție socială				
16.Interacțiune socială				☐ Da ☐ Nu

Domeniu	Scor	Vârstă	Argumentați pentru acordarea acestui scor	*Datorat unei leziuni?
17.Rezolvarea problemelor				☐ Da ☐ Nu
18.Memorie				☐ Da ☐ Nu
Total				
WeeFIM® total				

Administrat de:_____WeeFIM acreditat: ☐ Da ☐ Nu

Semnătură:_____Data evaluării: _____

NIVELE WeeFIM®

FĂRĂ AJUTOR

7 Independență completă (Prompt, În siguranță)

6 Independență modificată (Dispozitiv)

AJUTOR – Dependentă modificată

5 Supraveghere

4 Asistență minimă (subiectul = 75% sau mai mult)

3 Asistență moderată (subiectul = 50% sau mai mult)

Ajutor – Dependentă completă

2 Asistență maximă (subiectul = 25% – 49%)

1 Asistență totală (subiectul = 0% – 24%)

Norme WeeFIM® pentru copii de 3 până la 8 ani																				
Se aplică vârstelor (luni)	3	3	4	4	4	5	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93
	6	9	2	5	8	1	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
	>	>	>	>	>	>	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96
	3	4	4	4	5	5														
	9	2	5	8	1	4														
Normă pentru vârstă (luni)	3	3	4	4	4	5	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93
	6	9	2	5	8	1														
1 Mâncat	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7
2 Îngrijire personală	3	4	4	4	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7
3 Îmbăiere	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7
4 Îmbrăcare – Partea superioară	4	4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
5 Îmbrăcare – Partea inferioară	4	4	4	4	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
6 Toaletare	4	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7
7 Vezică	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7
8 Intestin	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Total Îngrijire personală	3	3	3	3	4	4	43	45	46	47	49	50	51	52	54	55	56	56	56	56
	4	6	8	9	1	2														
9 Transfer: Scaun/Scaun cu roțile	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
10 Transfer: Toaletă	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
11 Transfer duș/cadă	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7
12 Locomoție: mers/scaun cu roțile/ mers în 4 membre/târâre	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
13 Locomoție: urcat scări	5	6	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Total Mobilitate	2	3	3	3	3	3	33	33	34	34	34	35	35	35	35	35	35	35	35	35
	9	0	0	1	1	2														
14 Comprehensiune	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
15 Exprimare	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
16 Interacțiune socială	3	3	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	6	6	7	7	7	7
17 Rezolvare de probleme	5	5	5	5	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
18 Memorie	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7
Total Cogniție	2	2	2	2	2	2	29	30	30	31	32	32	33	33	34	34	35	35	35	35
	4	5	6	6	7	8														
Total Motor	6	6	6	7	7	7	76	78	80	81	83	85	86	87	89	90	91	91	91	91
	3	6	8	0	2	4														
Total Cognitiv	2	2	2	2	2	2	29	30	30	31	32	32	33	33	34	34	35	35	35	35
	4	5	6	6	7	8														
Total	8	9	9	9	9	1	10	10	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12
	7	1	4	6	9	0	5	8	0	2	5	7	9	0	3	4	6	6	6	6
						2														

Sursa: Uniform Data System for Medical Rehabilitation. 1998, 2000. The WeeFIM Clinical System Guide, Versiunea 5.01. Buffalo: UDSMR.

CHESTIONAR C.H.A.Q. CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (copii 5-18 ani, peste 8 ani poate fi completat chiar de copil) – PENTRU EVALUAREA PERFORMANTELOR MOTORII

**CHESTIONAR DE EVALUARE A SĂNĂTĂȚII COPILULUI
(C.H.A.Q. CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE)**

NUMELE **PACIENTULUI:**
DATA **NAȘTERII:**
DATA:

Suntem interesați să aflăm cum afectează boala copilului dumneavoastră abilitatea acestuia de a funcționa în viața de zi cu zi. Va rugăm să adăugați orice comentarii considerați necesare. În întrebările următoare, vă rugăm să bifati răspunsul care descrie cel mai bine activitățile obișnuite ale copilului dumneavoastră ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ. NOTAȚI DOAR ACELE DIFICULTĂȚI SAU LIMITĂRI CARE SUNT CAUZATE DE BOALĂ.

1. ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE PERSONALĂ

Activitate	Fără dificultate	nicio Cu dificultate	oarecare Cu dificultate	multă Incapabilă	să Nu se aplică
Se îmbracă, inclusiv șireturi și nasturi	o	o	o	o	o
Își șamponează părul	o	o	o	o	o
Își scoate șosetele	o	o	o	o	o
Își taie unghiile	o	o	o	o	o

2. CAPACITATE DE A SE RIDICA

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Se ridică de pe scaun jos / podea	o	o	o	o	o
Intră / iese din pat	o	o	o	o	o

3. ALIMENTAȚIE

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Taie singur carne	o	o	o	o	o
Ridică paharul la gură	o	o	o	o	o
Deschide o cutie nouă de cereale	o	o	o	o	o

4. MERS

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Mers afară pe teren plat	o	o	o	o	o
Urcă 5 trepte	o	o	o	o	o

5. IGIENĂ

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Se spală și usucă pe întreg corpul	o	o	o	o	o
Face baie – intrare / ieșire	o	o	o	o	o
Se așază / ridică de pe toaletă / oliță	o	o	o	o	o
Se spală pe dinți	o	o	o	o	o
Își perie / piaptăna părul	o	o	o	o	o

6. CAPACITATEA DE A AJUNGE LA OBIECTE

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Atinge / coboară obiect greu de deasupra capului	o	o	o	o	o
Se apleacă să ridice obiecte de pe podea	o	o	o	o	o
Își trage puloverul peste cap	o	o	o	o	o
Își întoarce gâtul peste umăr	o	o	o	o	o

7. PRINDERE (GRIP)

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Scrie / măzgălește cu pix / creion	o	o	o	o	o
Deschide ușile mașinii	o	o	o	o	o
Deschide borcane (pre-deschise)	o	o	o	o	o
Deschide robinete	o	o	o	o	o
Împinge ușă + rotește mâner	o	o	o	o	o

8. ACTIVITĂȚI

Activitate	Fără dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificultate	Incapabil	Nu se aplică
Face mici treburi / cumpărături	o	o	o	o	o
Intră / iese din mașină / autobuz școlar	o	o	o	o	o
Merge cu bicicleta / tricicleta	o	o	o	o	o
Face treburi casnice	o	o	o	o	o
Alcargă și se joacă	o	o	o	o	o

CHESTIONAR PedsQL (vârstă 8-12 ani) – PENTRU EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII

Nume
Prenume
Data

PedsQL

CHESTIONAR PENTRU COPIL (vârste 8-12 ani)

INSTRUCȚIUNI

Pe pagina următoare se află o listă cu lucruri care ar putea fi o problemă pentru tine. Te rugăm să ne spui cât de mare a fost problema pentru tine în ultima LUNĂ, marcând cu un cerc:

0 dacă nu este niciodată o problemă

1 dacă este aproape niciodată o problemă

2 dacă este uneori o problemă

În ultima LUNĂ, cât de mare a fost această problemă pentru tine...

DESPRE SĂNĂTATEA ȘI ACTIVITĂȚILE MELE (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
1. Îmi este greu să merg mai mult de o stradă	0	1	2	3	4
2. Este dificil pentru mine să alerg	0	1	2	3	4
3. Îmi este greu să fac sport sau exerciții fizice	0	1	2	3	4
4. Îmi este greu să ridic ceva greu	0	1	2	3	4
5. Îmi este greu să fac baie sau duș singur/ă	0	1	2	3	4
6. Îmi este greu să fac treburi prin casă	0	1	2	3	4
7. Am dureri	0	1	2	3	4
8. Am energie puțină	0	1	2	3	4

DESPRE SENTIMENTELE MELE (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
1. Mă simt speriat/ă sau îmi este frică	0	1	2	3	4
2. Mă simt trist/ă	0	1	2	3	4
3. Mă simt furios/furioasă	0	1	2	3	4
4. Am probleme cu somnul	0	1	2	3	4
5. Îmi fac griji despre ce mi se va întâmpla	0	1	2	3	4

CUM MĂ ÎNȚELEG CU CEILALȚI (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
Am dificultăți în a mă înțelege cu alți copii	0	1	2	3	4
Alți copii nu vor să fie prieteni cu mine	0	1	2	3	4
3. Alți copii mă tachinează	0	1	2	3	4
Nu pot face lucruri pe care alți copii de vârsta mea le pot face	0	1	2	3	4
5. Îmi este greu să țin pasul când mă joc cu alți copii	0	1	2	3	4

DESPRE ȘCOALĂ (probleme cu...)	Niciodată	Aproape niciodată	Uneori	Deseori	Aproape întotdeauna
1. Îmi este greu să fiu atent/ă la ore	0	1	2	3	4
2. Uit lucruri	0	1	2	3	4
3. Am dificultăți în a ține pasul cu temele	0	1	2	3	4
4. Lipsesc de la școală pentru că nu mă simt bine	0	1	2	3	4
5. Lipsesc de la școală ca să merg la doctor sau la spital	0	1	2	3	4

SCALA APLES - PENTRU EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII

Versiunea pilot APLES pentru copii și părinți

a) Versiunea pilot APLES pentru copii (8-14 ani)

ID:

APLES Copii



Data:

Nume:

Prenume:

Data nașterii:

Bună!

Ce mai faci?

Am dori să aflăm cum te simți și cum consideri tu că îți merge. De aceea te invităm să răspunzi la următoarele întrebări referitoare la viața ta în general, înălțimea ta, aspectul tău, statura ta și punctele tale forte, dificultățile și gândurile tale.

- Te rugăm să citești fiecare întrebare cu atenție. Alege cerculețul care reprezintă cel mai bine răspunsul tău.
- Notă: Acesta nu este un examen! Nu există răspunsuri corecte sau greșite.
- Este important doar să răspunzi la FIECARE întrebare și să știm părerea ta.

Așa funcționează:

Exemplu:

Dacă te gândești la felul tău preferat de mâncare...

Îmi place înghețata.	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă îți place enorm să mănânci înghețată, atunci ai marca căsuța pe care scrie „Sunt complet de acord“.

1. Cum te simți în legătură cu tine însuși

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Mă simt bine așa cum sunt.	☐	☐	☐	☐	☐
Atrag mereu atenția celorlalți din cauza corpului meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Pot realiza mai mult decât ar crede alții.	☐	☐	☐	☐	☐
Mă consider prea gras / prea grasă.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt independent(ă) în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi place corpul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Cred că sunt ca ceilalți și doar arăt puțin diferit.	☐	☐	☐	☐	☐

2. Despre familia ta

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mea mică este o problemă mare pentru familia mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Nu sunt tratat(ă) diferit față de ceilalți de către familia mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Am voie să fac mai puține lucruri decât alți copii de vârsta mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Familia mea ține cont de nevoile mele.	☐	☐	☐	☐	☐
Membrii familiei mele mă ajută în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Din cauza staturii mele mici, familia mea are mai puțină încredere în mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) destul de normal de către familia mea.	☐	☐	☐	☐	☐

3. Despre prietenii tăi

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii mei cred că statura mea mică este ceva normal.	☐	☐	☐	☐	☐
Nu primesc un tratament special din partea prietenilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei țin cont de mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei mă ajută.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii mei iau apărarea mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei mă protejează.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei cred că înălțimea și înfățișarea mea sunt normale.	☐	☐	☐	☐	☐
Am probleme în a-mi găsi un prieten / o prietenă.	☐	☐	☐	☐	☐

4. Despre timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt capabil(ă) să practic sporturile pe care vreau să le fac.	☐	☐	☐	☐	☐
În timpul liber pot să fac ce îmi place.	☐	☐	☐	☐	☐
Găsesc haine care îmi plac.	☐	☐	☐	☐	☐
Cumpărăturile sunt dificile pentru mine (de ex. pentru că nu pot ajunge la unele lucruri).	☐	☐	☐	☐	☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mea mică este un subiect important în școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) diferit în școală/grădiniță față de ceilalți copii.	☐	☐	☐	☐	☐
Din cauza înălțimii mele sunt tachinat(ă) sau luat(ă) în râs la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Alți copii de la școală/grădiniță mă ajută.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt susținut(ă) de profesorii mei.	☐	☐	☐	☐	☐

6. Despre tratamentul tău medical

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Am avut deja multe operații.	☐	☐	☐	☐	☐
Trebuie să merg des la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐
Trebuie să văd mulți doctori/terapeuți diferiți.	☐	☐	☐	☐	☐
Petrec prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐

7. Reacțiile străinilor față de tine

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt tratat(ă) de străini ca un copil obișnuit de vârsta mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii se holbează des la mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt dispus(ă) să răspund la întrebările străinilor despre statura mea mică.	☐	☐	☐	☐	☐
Reacțiile străinilor mă deranjează.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama mea sau râd de mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Dacă străinii se uită la mine, vorbesc cu ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Am curajul să cer ajutorul străinilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Atenția pe care mi-o acordă străinii din	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
cauza staturii mele mici mă rănește.					
Mulți oameni nu sunt familiarizați cu statura mică.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt deschis(ă) față de străini.	☐	☐	☐	☐	☐



8. Lucruri care te ajută în viața de zi cu zi

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Cu ajutorul uneltelor mele pot să mă descurc singur(ă) în viața de zi cu zi (de ex. scăunel).	☐	☐	☐	☐	☐
Cu ajutorul dispozitivelor de sprijin pot să mă deplasez.	☐	☐	☐	☐	☐
Acasă, multe lucruri sunt adaptate la înălțimea mea (amenajări, mobilier).	☐	☐	☐	☐	☐

9. Despre corpul tău

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Nu pot să alerg repede.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi este dificil să mă deplasez pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Pot să ajung la toate lucrurile.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt adesea în durere.	☐	☐	☐	☐	☐
Am diverse neplăceri fizice (de ex. îmi amorțesc picioarele).	☐	☐	☐	☐	☐
Am avut/am probleme fizice cu urechile.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Îmi găsesc capul prea mare.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi place fața mea.	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

a) Versiunea pilot APLES pentru părinți (ai copiilor cu ACH cu vârste între 5 și 14 ani)

ID: APLES Părinți



Data:

Nume:

Nume, prenume copil:

Data nașterii
copilului:

Dragă părinte,

Am dori să aflăm cum se simte copilul dumneavoastră și cum îi merge în general.

De aceea, vă invităm să răspundeți la următoarele întrebări referitoare la viața copilului dumneavoastră în general, la înălțimea lui/ei, punctele forte, dificultățile și gândurile sale. Vă rugăm să citiți fiecare întrebare cu atenție. Alegeți cerculețul care se potrivește cel mai bine răspunsului dumneavoastră și marcați-l. Nu există răspunsuri corecte sau greșite. Este important să răspundeți la TOATE întrebările și să ne asigurăm că semnele dumneavoastră sunt vizibile.

Așa funcționează:

Exemplu:

Dacă vă gândiți la felul de mâncare preferat al copilului dumneavoastră...

Dacă copilul dumneavoastră adoră să mănânce înghețată...	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilului meu îi place foarte mult să mănânce înghețată.	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă copilul dumneavoastră adoră să mănânce înghețată, atunci ați marca căsuța pe care scrie „Sunt complet de acord”.

1. Despre copilul dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu se simte bine așa cum este.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu atrage des atenția asupra lui/ei din cauza corpului său.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu poate realiza mai mult decât cred ceilalți.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu se consideră prea gras / prea grasă.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu se descurcă singur(ă) în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi place corpul său.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu crede că este ca ceilalți și doar arată puțin diferit.	☐	☐	☐	☐	☐

2. Despre familia dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mică a copilului meu este un subiect important în familia noastră.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu nu este tratat diferit față de ceilalți membri ai familiei.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are voie să facă mai puține lucruri decât alți copii de vârsta lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Familia mea ține cont de nevoile mele.	☐	☐	☐	☐	☐
Membrii familiei noastre îmi ajută copilul în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Din cauza staturii mici, avem mai puțină încredere în copilul nostru.	☐	☐	☐	☐	☐
Ne tratăm copilul într-un mod cât se poate de normal.	☐	☐	☐	☐	☐

3. Despre prieteni

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii copilului meu cred că statura lui/ei mică este ceva normal.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu nu primește un tratament special din partea prietenilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu țin cont de el/ea.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu îl/o ajută.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu îi iau apărarea.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii copilului meu îl/o protejează.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu cred că înălțimea și aspectul lui/ei sunt normale.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are dificultăți în a-și găsi un prieten / o prietenă.	☐	☐	☐	☐	☐

4. Despre timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu poate practica sporturile pe care și le dorește.	☐	☐	☐	☐	☐
În timpul liber copilul meu poate face ceea ce îi place.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu găsește haine care îi plac.	☐	☐	☐	☐	☐
Cumpărăturile sunt dificile pentru copilul meu (de ex. pentru că nu poate ajunge la unele lucruri).	☐	☐	☐	☐	☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mică a copilului meu este un subiect important la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este tratat diferit la școală/grădiniță față de ceilalți copii.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este tachinat sau luat în râs din cauza înălțimii lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Alți copii de la școală/grădiniță îmi ajută copilul.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este tratat cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este susținut de profesorii săi.	☐	☐	☐	☐	☐

6. Despre tratamentul medical

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu a avut deja multe intervenții chirurgicale.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu trebuie să meargă des la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu trebuie să vadă mulți	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
doctori/terapeuți diferiți.					
Copilul meu petrece prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐

7. Reacțiile străinilor

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu este tratat de străini ca un copil obișnuit de vârsta lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii se holbează adesea la copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este dispus să răspundă la întrebările străinilor despre statura lui/ei mică.	☐	☐	☐	☐	☐
Reacțiile străinilor îl/o deranjează pe copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama copilului meu sau râd de el/ea.	☐	☐	☐	☐	☐
Dacă străinii se uită la copilul meu, el/ea vorbește cu ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are curajul să ceară ajutorul străinilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Atenția străinilor din cauza staturii lui/ei mici îl/o rănește.	☐	☐	☐	☐	☐
Mulți oameni nu sunt familiarizați cu statura mică.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este deschis față de străini.	☐	☐	☐	☐	☐

8. Lucruri care îl/o ajută pe copilul dumneavoastră în viața de zi cu zi

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Cu ajutorul uneltelor sale, copilul meu se poate descurca singur(ă) în viața de zi cu zi (de ex. scăunele).	☐	☐	☐	☐	☐
Cu ajutorul dispozitivelor de sprijin, copilul meu se poate deplasa.	☐	☐	☐	☐	☐
Acasă, multe lucruri sunt adaptate la înălțimea copilului meu (amenajări, mobilier).	☐	☐	☐	☐	☐

9. Despre corpul copilului dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu nu poate alerga repede.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi este dificil să se deplaseze pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu poate ajunge la toate lucrurile.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este adesea în durere.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are neplăceri fizice (de ex. îi amorțesc picioarele).	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu a avut/are probleme fizice cu urechile.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu consideră că are capul prea mare.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi place fața sa.	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

Anexa 3

Versiunea APLES pentru testarea pe teren – pentru copii și părinți

a) Versiunea APLES pentru testarea pe teren pentru copii (8–14 ani)

ID: APLES Copii



Data:

Nume:

Prenume:

Data nașterii:

Bună!

Ce mai faci?

Am dori să aflăm cum te simți și cum consideri tu că îți merge. De aceea te invităm să răspunzi la următoarele întrebări referitoare la viața ta în general, la înălțimea ta, aspectul tău, statura ta, precum și la punctele tale forte, dificultățile și gândurile tale.

- Te rugăm să citești fiecare întrebare cu atenție. Alege cerculețul care reprezintă cel mai bine răspunsul tău.
- Notă: Acesta nu este un examen! Nu există răspunsuri corecte sau greșite.
- Este doar important să răspunzi la FIECARE întrebare și să ne asigurăm că semnele tale sunt vizibile.

Așa funcționează:

Exemplu:

Dacă te gândești la felul tău preferat de mâncare...

Dacă îți place enorm să mănânci înghețată...	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Îmi place foarte mult să mănânc înghețată.	☐	☐	☐	☐	☐

*Dacă îți place enorm să mănânci înghețată, ai marca căsuța pe care scrie „**Sunt complet de acord.**”*

1. Cum te simți în legătură cu tine însuși

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Mă simt bine așa cum sunt.	☐	☐	☐	☐	☐
Atrag adesea atenția altora din cauza staturii mele mici.	☐	☐	☐	☐	☐
Pot realiza mai mult decât cred ceilalți.	☐	☐	☐	☐	☐
Mă consider prea greu / prea grea.	☐	☐	☐	☐	☐
Mă descurc singur(ă) în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi place corpul meu.	☐	☐	☐	☐	☐

2. Despre familia ta

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mea mică este un subiect important în familia mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Membrii familiei mele mă ajută în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Din cauza staturii mele mici, familia mea are mai puțină încredere în mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) destul de normal de familia mea.	☐	☐	☐	☐	☐



3. Cum este pentru tine să fii cu prietenii

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii mei cred că statura mea mică nu este nimic special.	☐	☐	☐	☐	☐
Nu sunt tratat(ă) diferit față de ceilalți de către prietenii mei.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei țin cont de mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei mă ajută.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei îmi iau apărarea.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei mă protejează.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii mei cred că înălțimea și înfățișarea mea sunt destul de normale.	☐	☐	☐	☐	☐



4. Despre recreere și timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt capabil(ă) să practic sporturile pe care vreau să le fac.	☐	☐	☐	☐	☐
În timpul liber pot face activitățile care îmi plac.	☐	☐	☐	☐	☐
Găsesc haine care îmi plac.	☐	☐	☐	☐	☐
Cumpărăturile sunt dificile pentru mine (de ex. pentru că nu pot ajunge la unele lucruri).	☐	☐	☐	☐	☐
Petrec prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Alți copii de la școală/grădiniță mă ajută.	☐	☐	☐	☐	☐
Sunt tratat(ă) cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt susținut(ă) de profesorii mei.	☐	☐	☐	☐	☐

6. Reacțiile străinilor

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Sunt tratat(ă) de străini ca un copil obișnuit de vârsta mea.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama mea sau râd de mine.	☐	☐	☐	☐	☐
Am curajul să cer ajutorul străinilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Atenția străinilor din cauza înălțimii mele mici mă deranjează.	☐	☐	☐	☐	☐

7. Despre corpul tău

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi este dificil să mă deplasez pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor mele îmi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Am neplăceri fizice (de ex. îmi amorțesc picioarele).	☐	☐	☐	☐	☐
Consider că am capul prea mare.	☐	☐	☐	☐	☐
Îmi place fața mea.	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

Îți mulțumim foarte mult pentru ajutor!

a) Versiunea APLES pentru testarea pe teren pentru părinți (ai copiilor cu ACH cu vârste între 5 și 14 ani)

ID: APLES Părinți



Data:

Nume:

Nume, prenume copil:

Data nașterii
copilului:

Dragă părinte,

Am dori să aflăm cum se simte copilul dumneavoastră și cum îi merge în general.

De aceea, vă invităm să răspundeți la următoarele întrebări referitoare la viața copilului dumneavoastră în general, la înălțimea lui/ei, punctele forte, dificultățile și gândurile sale. Vă rugăm să citiți fiecare întrebare cu atenție. Alegeți cerculețul care se potrivește cel mai bine răspunsului dumneavoastră și marcați-l. Nu există răspunsuri corecte sau greșite. Este important să răspundeți la TOATE întrebările și să ne asigurăm că semnele dumneavoastră sunt clare.

Așa funcționează:

Exemplu:

Dacă copilul dumneavoastră adoră să mănânce înghețată, atunci ați marca căsuța pe care scrie „Sunt complet de acord”.

1. Despre copilul dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu crede că este în regulă așa cum este.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu atrage adesea atenția celorlalți din cauza staturii sale mici.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu poate realiza mai mult decât cred ceilalți.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu se consideră prea greu / prea grea.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu se descurcă singur(ă) în viața de zi cu zi.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi place corpul său.	☐	☐	☐	☐	☐

2. Despre familia dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Statura mică a copilului meu este un subiect important pentru familia noastră.	☐	☐	☐	☐	☐
Membrii familiei îl/o ajută pe copilul meu în activitățile zilnice.	☐	☐	☐	☐	☐
Din cauza staturii lui/ei mici, avem mai puțină încredere în copilul nostru.	☐	☐	☐	☐	☐
Ne tratăm copilul într-un mod cât se poate de normal.	☐	☐	☐	☐	☐

3. Despre prietenii copilului dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii copilului meu cred că statura sa mică nu este nimic special.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu nu este tratat diferit de către prietenii săi.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu țin cont de el/ea.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu îl/o ajută.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu îi iau apărarea.	☐	☐	☐	☐	☐
Prietenii copilului meu îl/o protejează.	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Prietenii copilului meu consideră că înălțimea și aspectul lui/ei sunt destul de normale.	☐	☐	☐	☐	☐

4. Despre timpul liber

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu poate practica sporturile pe care și le dorește.	☐	☐	☐	☐	☐
În timpul liber copilul meu poate face ceea ce îi place.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu găsește haine care îi plac.	☐	☐	☐	☐	☐
Cumpărăturile sunt dificile pentru copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu petrece prea mult timp la doctor/terapeut.	☐	☐	☐	☐	☐

5. Despre grădiniță / școală

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Alți copii de la școală/grădiniță îl/o ajută pe copilul meu.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este tratat cu considerație la școală/grădiniță.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu este susținut de profesorii lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐

6. Reacțiile străinilor

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Copilul meu este tratat de străini ca un copil obișnuit de vârsta lui/ei.	☐	☐	☐	☐	☐
Străinii fac adesea glume pe seama copilului meu sau râd de el/ea.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are curajul să ceară ajutor străinilor.	☐	☐	☐	☐	☐
Îl/o doare pe copilul meu faptul că atrage atenția străinilor din cauza înălțimii	☐	☐	☐	☐	☐

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
sale.					

7. Despre corpul copilului dumneavoastră

	Nu sunt deloc de acord	Sunt oarecum de acord	Sunt de acord	Sunt de acord în foarte mare măsură	Sunt complet de acord
Forma și lungimea picioarelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi este dificil să se deplaseze pe distanțe lungi.	☐	☐	☐	☐	☐
Forma și lungimea brațelor copilului meu îi creează probleme.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu are probleme cu corpul (de ex. circulație proastă în extremități).	☐	☐	☐	☐	☐
Copilul meu consideră că are capul prea mare.	☐	☐	☐	☐	☐
Copilului meu îi place fața sa.	☐	☐	☐	☐	☐

Dacă aveți alte comentarii, vă rugăm să le notați în spațiul de mai jos:

ANEXA 2. Scorul extins pentru foramen magnum (eAFMS) în acondroplazie

	Scor	eAFMS
0	0	Aspect normal al joncțiunii cranio-cervicale
1	1	Îngustare ușoară a joncțiunii cranio-cervicale
2	2a	Îngustarea joncțiunii cranio-cervicale, care șterge semnalul LCR posterior de măduvă
	2b	Îngustarea joncțiunii cranio-cervicale, care șterge semnalul LCR posterior și anterior
	2c	Îngustarea joncțiunii cranio-cervicale, care șterge semnalul LCR circumferențial
3	3a	Remodelare (indentare vizibilă) a măduvei cervicale, semnalul LCR rămâne prezent
	3b	Remodelare (indentare vizibilă) a măduvei cervicale, semnalul LCR este șters
4	4a	Modificări mielopatie T2, semnalul LCR rămâne prezent
	4b	Modificări mielopatie T2, semnalul LCR este șters

LCR: lichid cefalorahidian

eAFMS – extended Achondroplasia Foramen Magnum Score

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 392, cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 392, cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM

A. SINDROMUL DRAVET

I. Indicații terapeutice

Fenfluraminum este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Dravet ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 373 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- pacienții diagnosticați cu sindrom Dravet cu vârsta ≥ 2 ani
- pacienți la care s-a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.

2. Criterii de excludere (reprezintă contraindicații):

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- hipertensiune arterială pulmonară.
- în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

III. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)

1. Doze

Fenfluraminum soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminum pentru sindromul Dravet diferă în funcție de utilizarea concomitentă a stiripentolului.

Copii (copii cu vârsta de 2 ani și peste) și pacienți adulți

Tabelul 1. Recomandări de dozaj pentru sindromul Dravet

	<u>fără</u> stiripentol	<u>cu</u> stiripentol
Doza inițială – prima săptămână	0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi)	
Ziua 7 – a doua săptămână	0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)	Doza de întreținere 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)
Ziua 14 – titrare suplimentară, după caz*	0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi)	Nu este cazul
Doza maximă recomandată	26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)	17 mg (8,6 mg de două ori pe zi, adică 4,0 ml de două ori pe zi)

* La pacienții care tolerează fenfluramina și necesită o reducere suplimentară a crizelor convulsive. La pacienții care necesită o titrare mai rapidă, doza poate fi crescută la fiecare 4 zile.

2. Mod de administrare:

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice și nazogastrice disponibile în comerț. Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenă.

3. Grupe speciale de pacienți

- Pacienți cu insuficiență renală: nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu afectare a funcției renale tratați cu stiripentol.
- Pacienți cu insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) cărora nu li se administrează concomitent stiripentol, doza maximă pentru acești pacienți este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg. Nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Copii: siguranța și eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. Modalitatea de ajustare a dozelor (crestere, scadere, intrerupere)

- în asociere cu stiripentol doza de Fenfluraminum trebuie redusă, doza maximă fiind de 0.2mg/kg de două ori pe zi până la un maxim zilnic de 17 mg.
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi necesară la unii pacienți la care se administrează Inhibitorii puternici ai CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovaxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi luată în calcul la asocierea cu alți agenți serotoninergici, dacă se suspectează sindromul serotoninergic.
- creșterea dozei trebuie luată în calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- creșterea dozei trebuie luată în considerare la asocierea cu ciproheptadina (antagonist al receptorilor serotoninergici)
- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale. **Întreruperea tratamentului** se face prin reducerea treptată a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.
- La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală și hipertensiune arterială pulmonară

- Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze o ecocardiogramă pentru a se exclude cardiopatia valvulară sau hipertensiunea pulmonară , apoi la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.
- Odată ce tratamentul este întrerupt, indiferent de motiv, trebuie efectuată o ecocardiografie la 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum. În cazul în care tratamentul este oprit din cauza cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale, se vor efectua monitorizarea și controlul adecvate în conformitate cu ghidurile locale pentru tratamentul cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale.
- În cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, se recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum.

2. Scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate

- Fenfluraminum poate provoca scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate .
- Scăderea în greutate pare corelată cu doza. Creșterea în greutate s-a reluat la majoritatea subiecților în timp în condițiile continuării tratamentului. Se va supraveghea greutatea pacientului.
- O evaluare a profilului beneficiu/risc se va efectua înainte de inițierea tratamentului cu fenfluraminum la pacienții cu antecedente de anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă.

3. Somnolență

- Fenfluraminum poate provoca somnolență. Alți depresori ai sistemului nervos central, inclusiv alcoolul, ar putea potența somnolența indusă de fenfluraminum.

4. Comportament și ideatie suicidară

- Fenfluraminum a demonstrat un risc ușor crescut de comportament și ideatie suicidară. Pacienții și îngrijitorii pacienților trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar semne de ideatie suicidară sau comportament suicidar.

5. Sindrom serotoninergic

- Poate apărea, mai ales în condițiile utilizării concomitente a altor agenți serotoninergici (ISRS, ISRN, antidepressive triciclice sau triptani), a unor agenți care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau a unor antipsihotice. Se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special la momentul inițierii tratamentului și al creșterii dozei. Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Fenfluraminum și/sau alți agenți serotoninergici.

6. Creșterea frecvenței crizelor convulsive

- Poate necesita ajustarea dozei de fenfluraminum și/sau a medicamentelor antiepileptice utilizate concomitent sau întreruperea utilizării fenfluraminum, în cazul în care profilul beneficiu/risc este negativ.

7. Ciproheptadina

- Ciproheptadina poate reduce eficacitatea fenfluraminum. În cazul în care se asociază ciproheptadina la tratamentul cu fenfluraminum, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea crizelor convulsive.

8. Glaucom

- Fenfluraminum poate provoca midriază și poate accelera instalarea glaucomului cu unghi închis. Se întrerupe tratamentul la pacienții cu o reducere acută a acuității vizuale. Se are în vedere întreruperea tratamentului în cazul apariției durerii oculare care nu poate fi atribuită altei etiologii.

9. Excipienți

- Fenfluraminum conține parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215) și parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate), dioxid de sulf (E 220) care poate provoca în cazuri rare reacții de hipersensibilitate și bronhospasm. Pacienții cu sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

VI. Monitorizarea tratamentului

Ecocardiograma se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

Greutatea pacientului trebuie monitorizată, fenfluraminum putând provoca scăderea apetitului și scăderea în greutate.

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice: Scăderea frecvenței crizelor

VII. Criterii de întrerupere

1. O probabilitate mare de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicată de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum
2. Valvulopatiile cardiace
3. Sindromul serotoninergic
4. Reducerea acută a acuității vizuale
5. Glaucom cu unghi închis

VIII. Prescriptori

Medici cu specialitățile: neurologie pediatrică, neurologie adulți.

Program de Acces Controlat

- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezentului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:
 1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutateii la pacienții obezi;
 2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
- Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însoțite de documentul ce conține ID-ul PAC.
- Toate informațiile suplimentare sunt afișate pe site ANMDM: <https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/>

B. SINDROMUL LENNOX GASTAUT

Sindromul Lennox-Gastaut (LGS) este o formă severă de encefalopatie epileptică cu debut în copilărie (de obicei între 1–8 ani), caracterizată prin **crize epileptice multiple și rezistente la tratament**, frecvent crize tonice (mai ales în somn), atonice („drop attacks”) și absențe atipice, **aspect electroencefalografic specific**: descărcări lente tip „slow spike-and-wave” ($\approx 2\text{--}2,5$ Hz) și **întârziere în dezvoltare și afectare cognitivă progresivă**.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Fenfluraminum este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație se codifica la prescriere prin codul 374 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- pacienții diagnosticați cu sindrom Lennox-Gastaut cu vârsta ≥ 2 ani
- pacienți la care s-a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.

2. Criterii de excludere (reprezintă contraindicații):

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- hipertensiune arterială pulmonară.
- în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

III. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)

1. Doze

Fenfluraminum soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminum pentru sindromul Lennox-Gastaut:

	Doza în funcție de greutate⁺⁺	Doza zilnică maximă recomandată
Ziua 0 (Doza inițială) ⁺	0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi	26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)
Ziua 7	0,2 mg/kg de două ori pe zi	
Ziua 14 ^{**}	0,35 mg/kg de două ori pe zi	

^{**} Pentru pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, doza trebuie crescută după cum este tolerată la doza de întreținere recomandată (adică, Ziua 14)

⁺⁺ Pentru a calcula volumul dozei până la doza maximă recomandată se utilizează formula:

$\text{Greutatea (kg)} \times \text{Doza în funcție de greutate (mg/kg)} \div 2,2 \text{ mg/ml} = \text{ml de doză de administrat de două ori pe zi}$

2. Mod de administrare:

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice și nazogastrice disponibile în comerț. Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenă.

3. Grupe speciale de pacienți

- Pacienți cu insuficiență renală: nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fenfluraminum pacienților cu insuficiență renală ușoară până la severă; dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei
- Pacienți cu insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), doza maximă este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg.
- Copii: siguranța și eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. Modalitatea de ajustare a dozelor (creștere, scădere, întrerupere)

- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi necesară la unii pacienți la care se administrează Inhibitorii puternici al CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovoxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi luată în calcul la asocierea cu alți agenți serotonergici, dacă se suspectează sindromul serotonergic.
- creșterea dozei trebuie luată în calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- creșterea dozei trebuie luată în considerare la asocierea cu ciproheptadina (antagonist al receptorilor serotonergici)
- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom sertonergic.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – a se vedea cap V de la lit. A

I. Monitorizarea tratamentului

Ecocardiograma se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

Greutatea pacientului trebuie monitorizată, fenfluraminum putând provoca scăderea apetitului și scăderea în greutate.

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice: Scăderea frecvenței crizelor

VII. Criterii de intrerupere

1. O probabilitate mare de aparitie a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicata de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum
2. Valvulopatiile cardiace
3. Sindromul serotoninergic
4. Reducerea acută a acuității vizuale
5. Glaucom cu unghi inchis

Întreruperea tratamentului se face prin reducerea treptată a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.

La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

VIII. Prescriptori

Medici cu specialitățile: neurologie pediatrică, neurologie adulți.

Program de Acces Controlat

- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezentului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:
 1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutateii la pacienții obezi;
 2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
- Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însoțite de documentul ce conține ID-ul PAC.
- Toate informațiile suplimentare sunt afisate pe site ANMDM: <https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/>

13. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 395 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 396, cod (A16AB13): DCI ASFOTAZA ALFA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 396, cod (A16AB13): DCI ASFOTAZA ALFA

Hipofosfatazia (HPP) este o boală sistemică metabolică rară, cu transmitere ereditară, cu risc vital (în perioada perinatală și la sugar). HPP poate fi evolutivă și poate avea consecințe importante pentru pacienți în orice perioadă a vieții - perinatal, la sugari, copii și adulți. HPP este provocată de o variantă patogenă cu pierderea funcției, la nivelul genei ALP (ALPL) din ficat/os/rinichi, care codifică izoenzima TNSALP.

Deficitul funcțional al TNSALP se manifestă prin activitatea scăzută a fosfatazei alcaline (ALP) serice. Activitatea redusă a fosfatazei alcaline nespecifice din țesut duce la acumularea substraturilor sale, în principal pirofosfat anorganic și piridoxal-5'- fosfat, aberații metabolice care explică în mare măsură caracteristicile musculo-scheletice și sistemice ale bolii. Hipofosfatazia (HPP) este asociată cu manifestări osoase multiple, incluzând rahitism/osteomalacie, alterarea metabolismului calciului și fosforului, tulburări ale creșterii și mobilității, insuficiență respiratorie care poate necesita ventilație mecanică și convulsii care răspund la administrarea de vitamină B6.

În legătura cu HPP au fost raportate până în prezent peste 400 de mutații, boala putând fi transmisă atât în mod autozomal recesiv cât și autozomal dominant. În HPP, transmiterea autozomal dominantă este mai frecventă comparativ cu cea autozomal recesivă.

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Asfotaza alfa este indicată pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung, la pacienții de toate vârstele cu hipofosfatazie cu debut în copilărie și adolescență, pentru tratamentul manifestărilor osoase ale bolii.

II. Criterii de includere:

Pacienți cu diagnosticul de hipofosfatazie (HPP) stabilit prin prezenta **valorilor fosfatazei alcaline totale nespecifice (ALP) sub limita inferioară a normalului** pentru respectiva grupă de vârstă și sex, **la cel puțin 2 determinări, în două ocazii diferite și care îndeplinesc suplimentar următoarele criterii de diagnostic: fie 2 (DOUA) criterii MAJORE sau un (1) criteriu MAJOR și 2 (două) criterii MINORE astfel:**

Criteriu OBLIGATORIU pentru diagnosticul de HPP	Activitatea ALP scăzută în funcție de vârstă și sex (demonstrată prin 2 sau mai multe teste separate în timp)
--	---

Criterii MAJORE de diagnostic pentru HPP	• varianta genei ALPL patogenă sau posibil patogenă
	• nivel ridicat al substraturilor (măsurarea vitaminei B6 din plasmă necesită întreruperea suplimentării cu piridoxină cu o săptămână înainte de măsurare)
	• pierderea non-traumatică a dentiției primare
	• prezența semnelor de rahitism la examinarea radiologică

Criterii MINORE de diagnostic pentru HPP	• dureri musculo-scheletice cronice
	• nefrocalcinoză
	• intarziere in dezvoltare
	• reducerea mobilitatii
	• statura mica
	• genu valgum / varum
	• craniosinostoză
	• tonus muscular redus
	• convulsii care răspund la administrarea de vitamina B6

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate severă sau cu risc vital la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- hipersensibilitatea severă sau cu potențial de risc vital constituie o contraindicație pentru reexpunere, dacă hipersensibilitatea nu este controlabilă

IV. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere)

Tratamentul trebuie început de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări metabolice sau osoase.

Doze

Schema de dozaj recomandată este:

- asfotaza alfa 2 mg/kg greutate corporală administrată subcutanat de trei ori pe săptămână, sau
- 1 mg/kg greutate corporală administrat subcutanat, de șase ori pe săptămână.

Doza maximă recomandată de asfotaza alfa este de 6 mg/kg și săptămână.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de asfotaza alfa, nu trebuie injectată o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Consultați diagrama de administrare a dozelor de mai jos pentru mai multe detalii.

Greutate corporală (kg)	Dacă se administrează injecția de 3 ori pe săptămână			Dacă se administrează injecția de 6 ori pe săptămână		
	Doză de injectat	Volum de injectat	Tip de flacon utilizat pentru injecție	Doză de injectat	Volum de injectat	Tip de flacon utilizat pentru injecție
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml

11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Mod de administrare

Asfotase alfa este destinata numai pentru uz subcutanat. Nu este destinat apentru injecție intravenoasă sau intramusculară.

Volumul maxim de medicament nu trebuie să depășească 1 ml per injecție. Dacă este necesar mai mult de 1 ml, se pot administra mai multe injecții în același timp.

Trebuie administrat utilizând seringi de unică folosință și ace pentru injecție. Seringile trebuie să aibă un volum suficient de mic pentru ca doza prescrisă să poată fi extrasă din flacon cu precizie rezonabilă.

Locurile de injectare trebuie rotate și monitorizate cu atenție în vederea identificării semnelor de reacții adverse posibile.

Administrarea de asfotaza alfa poate duce la reacții la locul de injectare (inclusiv, dar fără a se limita la acestea, eritem, erupție cutanată tranzitorie, modificări de culoare, prurit, durere, papule, noduli, atrofie), definite ca orice eveniment advers corelat, apărut în timpul injectării sau până la sfârșitul zilei în care s-a administrat injecția.

Rotația locurilor de injectare poate facilita reducerea la minimum a acestor reacții.

În cazul oricărui pacient care prezintă reacții severe la locul de injectare, administrarea trebuie întreruptă și trebuie administrat tratament medical adecvat.

Pacienții își pot auto-administra injecția numai după ce au fost instruiți în mod adecvat cu privire la procedurile de administrare.

Grupe speciale de pacienti

Pacienți adulți

Farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța asfotaza alfa au fost studiate la pacienți cu hipofosfatazie cu vârsta > 18 ani. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu hipofosfatazie cu debut în copilărie.

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții vârstnici nu au fost stabilite și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții cu insuficiență renală nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea administrării asfotaza alfa la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost evaluate și nu se pot efectua recomandări privind o schemă de dozaj specifică pentru acești pacienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu asfotaza alfa s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv semne și simptome concordante cu anafilaxia. Aceste simptome au inclus respirație dificilă, senzație de sufocare, edem periorbital și amețeli. Reacțiile au apărut în decurs de câteva minute după administrarea subcutanată a asfotaza alfa și pot apărea la pacienții cărora li se administrează tratament pe o perioadă mai mare de 1 an. Alte reacții de hipersensibilitate au inclus vărsături, greață, febră, cefalee, bufeuri, iritabilitate, frisoane, eritem cutanat, erupție cutanată tranzitorie, prurit și hipoestezie orală. Dacă apar asemenea reacții, se recomandă oprirea imediată a tratamentului și începerea administrării tratamentului medical corespunzător. Trebuie respectate standardele medicale curente privind tratamentul de urgență.

Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile readministrării asfotaza alfa pentru fiecare pacient, în urma apariției unei reacții severe, având în vedere și alți factori care pot contribui la riscul de apariție a unei reacții de hipersensibilitate, cum sunt infecția concomitentă și/sau utilizarea antibioticelor. Dacă se ia decizia de a readministra medicamentul, reexpunerea trebuie efectuată sub supraveghere medicală și se poate lua în considerare utilizarea medicației prealabile adecvate. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea recurenței semnelor și simptomelor de reacție de hipersensibilitate severă.

Necesitatea supravegherii în cazul administrărilor ulterioare și necesitatea tratamentului de urgență pentru îngrijirea la domiciliu trebuie lăsate la discreția medicului curant.

Hipersensibilitatea severă sau cu potențial de risc vital constituie o contraindicație pentru reexpunere, dacă hipersensibilitatea nu este controlabilă.

Lipodistrofie

A fost raportată lipodistrofie localizată, inclusiv lipoatrofie și lipohipertrofie, la locurile de injectare, după câteva luni. Pacienților li se recomandă să urmeze tehnica de injectare corespunzătoare și să alterneze locurile de injectare.

Craniosinostoză

În cadrul studiilor clinice cu asfotaza alfa, au fost raportate evenimente adverse de craniosinostoză (asociată cu hipertensiune intracraniană), inclusiv agravarea craniosinostozei preexistente și apariția malformației Arnold-Chiari, la pacienți cu hipofosfatazie și vârstă < 5 ani. La pacienții cu hipofosfatazie și vârstă sub 5 ani se recomandă monitorizarea periodică (incluzând examenul fundului de ochi în vederea identificării semnelor de edem papilar) și intervenția terapeutică promptă în cazul apariției hipertensiunii intracraniene.

Calcifiere ectopică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate calcifiere oftalmică (conjunctivală și corneană) și nefrocalcinoză. Nu există date suficiente pentru a stabili o relație cauzală între expunerea la asfotaza alfa și calcifierea ectopică. La pacienții cu hipofosfatazie se recomandă efectuarea inițială și periodică a examinării oftalmologice și a ecografiei renale.

Concentrațiile serice de parathormon și calciu

Concentrațiile serice de parathormon pot crește îndeosebi în primele 12 săptămâni de tratament. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice de parathormon și calciu la pacienții tratați cu asfotaza alfa. Pot fi necesare suplimente de calciu și vitamina D cu administrare orală.

Creștere ponderală disproporționată

Pacienții pot prezenta creștere ponderală disproporționată. Se recomandă monitorizarea dietei.

Sarcina

Există informații insuficiente cu privire la utilizarea asfotaza alfa la femeile gravide.

Asfotaza alfa nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția asfotaza alfa în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu asfotaza alfa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

S-au efectuat studii preclinice privind fertilitatea și acestea nu au evidențiat efecte asupra fertilității și dezvoltării embriofetale.

V. Monitorizarea tratamentului

În timpul terapiei de substituție enzimatică este necesară monitorizarea eficacității și siguranței.

Se vor avea în vedere efectuarea periodică a:

- Testelor biochimice
- Radiografiilor osoase
- Testelor funcției respiratorii
- Evaluării creșterii
- Evaluării durerii și a funcției motorii
- Evaluării calității vieții
- Examinărilor dentare
- Evaluării prezenței calcificării ectopice în funcție de vârstă

Monitorizarea tratamentului implică o abordare specializată, multidisciplinară, axată pe vindecarea defectelor la nivelul scheletului, restabilirea echilibrului metabolic și siguranța sistemică.

1. Monitorizarea eficacității

Scopul este de a urmări îmbunătățirea mineralizării și a mobilității.

- **Evaluarea radiografică:** radiografii periodice (încheietura mâinii și genunchiul) pentru a evalua vindecarea rahitismului. Scala RGI-C este standardul clinic pentru cuantificarea acestor modificări.
- **Creștere și dezvoltare:** monitorizarea strictă a înălțimii/lungimii, greutatei și circumferinței capului (la sugari) folosind grafice de creștere specifice HPP sau standardizate.
- **Evaluarea regulată a forței musculare și a mobilității.** Instrumentele comune includ testul de mers pe jos de 6 minute (6MWT) pentru pacienții mai în vârstă și scalele Bayley-III pentru sugari.
- **Starea respiratorie:** Pentru HPP cu debut neonatal, monitorizarea reducerii dependenței de ventilator sau a necesarului de oxigen suplimentar.

2. Siguranță și monitorizarea parametrilor de laborator

Deoarece asfotaza alfa înlocuiește o enzimă sistemică, trebuie monitorizate mai multe sisteme de organe.

- **Markeri metabolici:** Testarea regulată a calciului, fosfatului, vitaminei D și PTH.
- **Calcifiere ectopică:**
 - Examinări oftalmologice: examinări periodice cu lampa cu fantă pentru a detecta calcifierea conjunctivală sau corneană.
 - Ecografie renală: imagistică regulată pentru monitorizarea nefrocalcinozei (pietre la rinichi/calcifiere).
- **Craniosinostoză:** monitorizarea clinică a formei craniului și a presiunii intracraniene.
- **Reacții la locul injectării:** verificarea lipohipertrofiei sau atrofiei; rotirea locurilor de injectare este obligatorie pentru a menține absorbția.

3. Notă critică privind determinările de laborator

- Nivelurile fosfatazei alcaline (ALP): Odată ce tratamentul începe, nivelurile serice ale ALP vor apărea extrem de ridicate (adesea >5.000 U/L), deoarece testul măsoară medicamentul injectat. Aceste valori nu indică toxicitate și nu pot fi utilizate pentru ajustarea dozei.

4. Imunogenitate

- Testarea anticorpilor: Dacă un pacient prezintă o "pierdere bruscă a răspunsului" (de exemplu, agravarea semnelor radiologice sau insuficiență de creștere), se recomandă testarea anticorpilor anti-medicament (ADA) pentru a verifica efectele neutralizante.

VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:

Tratamentul cu asfotaza alfa pentru hipofosfatasie (HPP) este destinat ca terapie pe termen lung.

Criteriile cheie pentru a lua în considerare întreruperea tratamentului cu asfotase alfa includ:

1. **Lipsa răspunsului clinic (non-răspuns)**
2. **Probleme scheletice persistente:** Nicio îmbunătățire
3. **Lipsa ameliorării durerii/calității vieții sau date de siguranță**

4. **Dezvoltarea de anticorpi neutralizanti (NAbs):** Ratele ridicate de NAbs la ultima evaluare au fost asociate cu lipsa de raspuns radiografic.
5. **Evenimente adverse severe:** reactii grave de hipersensibilitate sau alte evenimente adverse severe care depasesc beneficiile terapiei.

Consideratii importante privind intreruperea

Declin rapid: intreruperea brusca a tratamentului cu asfotaza alfa la adulti cu HPP, chiar si dupa mai multi ani de tratament, nu este recomandata, deoarece provoaca o pierdere rapida a imbunatatirilor in ceea ce priveste durerea, mobilitatea si calitatea vietii.

VII. Prescriptori

Tratamentul trebuie **initiat, continuat si supravegheat** de specialisti in domeniul sanatatii cu experienta in tratamentul pacientilor cu tulburari metabolice sau osoase, medici cu urmatoarele specialitati: **Endocrinologie (Pediatrie si Adulti), Reumatologie (Pediatrie si Adulti), Genetica Medicala, Neonatologie, pediatrie**, preferabil in echipa multidisciplinara alaturi de alte specialitati implicate in managementul bolii pe termen lung.”

14. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 396 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 397, cod (A16AB20): DCI PEGUNIGALSIDASUM ALFA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 397, cod (A16AB20): DCI PEGUNIGALSIDASUM ALFA

Boala Fabry este cauzată de mutații ale genei GLA, care duc la deficitul enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (α -Gal A). Această enzimă are un rol esențial în metabolizarea glicosfingolipidelor, în special GL-3 și lyso-Gb3. Scăderea activității α -Gal A determină acumularea progresivă a acestor substanțe în diferite organe și țesuturi, ceea ce conduce în timp la apariția manifestărilor clinice caracteristice bolii Fabry.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- Renale: proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- Cardiac: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- Neurologice: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- Gastrointestinale: crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- ORL: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij
- Pulmonare: tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- Cutanate: angiokeratoame;
- Oculare: opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vasculare retinene;
- Osoase: osteopenie, osteoporoză.

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Subiecți de sex masculin: nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- Subiecți de sex feminin: nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

3. Indicațiile terapiei cu Pegunigalsidasum Alfa în boala Fabry: (fac obiectul unui contract cost volum)

Pegunigalsidasum Alfa (PA) este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază).

Substanța activă este Pegunigalsidasum Alfa. PA este o formă recombinantă peghilată de α -galactozidază-A umană. Secvența de aminoacizi a formei recombinante este similară cu enzima umană naturală. PA suplimentează sau înlocuiește α -galactozidaza-A, enzima care catalizează hidroliza fragmentelor α -galactozilice terminale ale oligozaharidelor și polizaharidelor din lizozom, reducând cantitatea de acumulare de globotriaosilceramidă (Gb3) și globotriaosilsfingozină (Lizo-Gb3).

4. Obiectivele terapiei de substituție enzimatică cu PA: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry

II. Schema de tratament prin substituție enzimatică cu pa la pacienții adulți cu BOALĂ FABRY

Doza recomandată de PA este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni. PA nu trebuie perfuzat pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. După preparare, soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă și filtrată printr-un filtru în linie de 0,2 μm cu legare scăzută a proteinelor. Pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea eventualelor reacții asociate perfuziei (RAP) timp de două ore după perfuzie.

Tratamentul poate fi administrat, de asemenea, în doză de 2 mg/kg o dată la patru săptămâni la pacienții controlați cu un tratament cu terapii de substituție enzimatică (TSE).

Se poate recomanda tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau corticosteroizi la pacienții care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la PA sau la alte terapii de substituție enzimatică (TSE)

- Viteza de perfuzare și durata perfuziei

Tabelul 1: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a PA 1 mg/kg la 2 săptămâni

Perfuzie inițială 1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
până la 70	150 ml	nu mai puțin de 3 ore	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	nu mai puțin de 3 ore	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
>100	500 ml	nu mai puțin de 3 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Perfuzie de întreținere Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială.			
1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
până la 70	150 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
>100	500 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

* viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie

Tabelul 2: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni

Perfuzie inițială 2 mg/kg greutate corporală o dată la 4 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
<70	150 ml	≥4,5 ore	0,56 ml/min (33,33 ml/h)
70-100	250 ml	≥4,5 ore	0,93 ml/min (55,56 ml/h)
>100	500 ml	≥6 ore	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
Perfuzie de întreținere Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială.			
2 mg/kg o dată la 4 săptămâni			
Greutate corporală (kg)	Volum total (ml)	Durata perfuziei	Viteza de perfuzare*
<70	150 ml	≥2 ore	1,25 ml/min (75 ml/h)
70-100	250 ml	≥2 ore	2,08 ml/min (125 ml/h)
>100	500 ml	≥3 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)

* viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie

- Pacienți care fac conversia de la tratamentul cu Agalsidasum Alfa sau Beta
Pentru primele 3 luni (6 perfuzii) de tratament cu PA, schema pre-tratament trebuie păstrată, efectuându-se o încetare treptată a pre-tratamentului în funcție de tolerabilitatea corespunzătoare a pacienților.
- Grupe speciale de pacienți Insuficiență renală sau hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.
- Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)
Siguranța și eficacitatea PA la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind scheme de administrare alternative la acești pacienți. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu aceeași doză ca și alți pacienți adulți.
- Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea PA la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Durata tratamentului cu PA este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu PA

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALA FABRY la inițierea și pe parcursul terapiei de substituție enzimatică cu PA

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	Inițial Inițial Inițial Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie / creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)

	Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)}
	Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)}
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)}
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)} Inițial, la fiecare 24-36 luni ^{*)}
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24-36 luni ^{*)}
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	Inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	Inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	Inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) C	Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)} Inițial, la fiecare 6 luni ^{*)}
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

^{*)} Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

Monitorizarea tratamentului pentru pacienții care trec la tratamentul cu Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni:

Pentru pacienții care trec la tratamentul cu Pegunigalsidasum Alfa 2 mg/kg o dată la 4 săptămâni, trebuie instituită monitorizarea regulată (de exemplu: după 3, 6, 12, 18 și 24 de luni). Monitorizarea trebuie să includă cel puțin evaluarea lizo-Gb3, a parametrilor renali (RFG, proteinurie), cardiaci (LVMI, NT-proBNP, troponină sau ECG) și biochimici. O modificare a oricărui parametru individual trebuie

interpretată în contextul stării clinice generale a pacientului, iar o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic trebuie să determine reevaluarea schemei de tratament.

V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALĂ FABRY care nu beneficiază de tratament cu PA se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie, medicina internă, pediatrie.”

15. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 397 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 398, cod (A16AX04): DCI NITISINONUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 398, cod (A16AX04): DCI NITISINONUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Nitisinonum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu alkaptonurie (AKU).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu diagnostic confirmat de alkaptonurie

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Sarcina, cu excepția situațiilor în care beneficiul potențial al administrării tratamentului depășește riscurile potențiale.

Mamele care primesc Nitisinonum nu trebuie să alăpteze

IV. Tratament

Tratamentul cu Nitisinonum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu AKU.

1. Mod de administrare:

Doza recomandată la pacienții adulți cu AKU este de 10 mg o dată pe zi.

Capsula poate fi deschisă și conținutul dispersat într-o mică cantitate de apă sau alimente, imediat înainte de administrare.

Se recomandă ca, în cazul în care inițierea tratamentului cu Nitisinonum are loc împreună cu alimente, această administrare să fie menținută de rutină.

În cazul în care un pacient dezvoltă evenimente adverse legate de tirozină, doza de Nitisinonum poate fi redusă la 2 mg/zi.

2. Monitorizarea tratamentului:

Examinările periodice trebuie efectuate la interval de 6 luni; în cazul apariției unor evenimente adverse, sunt recomandate intervale mai scurte între examinări. Înaintea inițierii tratamentului cu Nitisinonum și ulterior periodic, cel puțin o dată pe an, se recomandă efectuarea examenului clinic oftalmologic cu lampă electrică cu fantă. Un pacient care prezintă tulburări de vedere în cursul tratamentului cu Nitisinonum trebuie examinat imediat de către un oftalmolog.

Paraclinic, la pacienții care manifestă keratopatii, trebuie să se monitorizeze și concentrația plasmatică a tirozinei. Trebuie să se implementeze un regim dietetic cu conținut restrictiv de tirozină și fenilalanină pentru a menține concentrația plasmatică a tirozinei sub 500 micromol/l. În plus, administrarea de Nitisinonum trebuie întreruptă temporar și poate fi reluată după remiterea simptomelor. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și leucocite

Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta > 70 ani.

Siguranța și eficacitatea nitisinonei la copii cu vârste între 0 și 18 ani cu AKU nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Nitisinonum nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu Nitisinonum. Nitisinona traversează placenta la om.

Mamele care utilizează Nitisinonum nu trebuie să alăpteze, deoarece riscul pentru sugar nu poate fi exclus.

Pacienții tratați cu Nitisinonum care sunt tratați concomitent cu medicamente cu interval terapeutic îngust, metabolizate prin intermediul CYP 2C9, cum sunt warfarina și fenitoina, trebuie monitorizați cu atenție.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Nitisinonum

Keratopatia a dus la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului, dar a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu Nitisinonum. Administrarea de Nitisinonum trebuie întreruptă temporar și poate fi reluată după remiterea simptomelor.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Nitisinonum trebuie inițiat, continuat și monitorizat de către un medic din specialitățile reumatologie, medicină internă, genetica medicală, nefrologie.”

16. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 398 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 399, cod (A07EA06): DCI BUDESONIDUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 399, cod (A07EA06): DCI BUDESONIDUM

I. Introducere

Nefropatia cu depozite mezangiale de imunoglobulină A este cea mai frecventă glomerulopatie diagnosticată prin puncție-biopsie renală la nivel global. În România, prevalența diagnosticului histologic de NlgA este de aproximativ 15%, în concordanță cu datele raportate la nivel european.

În marea majoritate a cazurilor (peste 80%) NlgA este considerată a fi o boală primitivă, autoimună, specific glomerulară, în timp ce într-o minoritatea din cazuri este descrisă în asociere cu o serie de alte afecțiuni sistemice (neoplazii, boli autoimune, hepatopatii, diverse infecții, boli inflamatorii ale mucoaselor etc). NlgA rămâne o cauză importantă de boală cronică de rinichi, rata de supraviețuire renală la 10 ani variind între 60 și 95%, în timp ce proporția de pacienți care progresează către necesitatea inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă 10 sau transplant renal) ajunge până la 50% la 20 de ani de la momentul diagnosticului.

Elucidarea mecanismelor patogenice din ultimii ani și conștientizarea rolului important al dereglării activității sistemului imun înăscut de la nivelul țesutului limfatic atașat mucoaselor (plăcile Peyer de la nivel intestinal), a permis dezvoltarea și evaluarea unor terapii patogenice țintite.

Budesonidum este prima moleculă aprobată specific pentru tratamentul nefropatiei IgA primitive. Ghidul KDIGO 2025 privind managementul Nefropatiei IgA recomandă un regim de 9 luni de tratament cu Budesonidum în doza de 16 mg/zi la pacienții cu Nefropatie IgA primitivă cu risc crescut de progresie (proteinurie peste 0.5 g/zi). Obiectivele tratamentului stipulate în ghidul KDIGO sunt de a reduce rata de declin a funcției renale la < 1 ml/min/an și de a reduce proteinuria la <0.5 g/zi (ideal < 0.3 g/zi).

II. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tratatmentul nefropatiei primare (IgAN) cu imunoglobulina A (IgA) la adulti cu risc de progresie rapida a bolii cu un raport proteine-creatinina în urina (UPCR) $\geq 1,5$ g/g

III. Criterii pentru includerea în tratament

Pacienți cu Nefropatie primitivă cu depozite mezangiale de imunoglobulină A cu risc de progresie rapidă a bolii:

1. Criterii de eligibilitate

- Vârstă peste 18 ani
- Diagnostic de Nefropatie IgA efectuat prin puncție biopsie renală*
- Raport proteine – creatinină urinară ≥ 1.5 g/g

* cu excepția pacienților cu contraindicație pentru puncția-biopsie renală: HTA necontrolată, diateză hemoragică, obezitate extremă, pacient necooperant.

2. Criterii de excludere

- Vârsta sub 18 ani.

- Paciente cu sarcină în evoluție sau care alăptează.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.

IV. Tratament

1. Obiectivele tratamentului

- Reducerea proteinuriei (sau a raportului proteine – creatinină urinară).
- Ameliorarea ratei de declin a funcției renale.

2. Mod de administrare. Doze

Doza recomandată este de 16 mg/zi (4 capsule cu eliberare modificată pe zi). Capsulele se administrează dimineața cu 1 oră înainte de ingestia de alimente, cu apă.

Durata totală a tratamentului este de 9 luni. La finalul schemei de tratament, doza de va fi redusă la 8 mg/zi (2 capsule pe zi) timp de 2 săptămâni înainte de oprirea completă a tratamentului. La latitudinea medicului curant, în funcție de caracteristicile clinico-biologice, doza poate fi redusă adițional la 4 mg/zi (1 capsulă pe zi) timp de încă 2 săptămâni până la oprirea completă a tratamentului.

În caz de recădere a Nefropatiei IgA poate fi luată în considerare repetarea schemei de 9 luni cu budesonidum la decizia medicului curant.

3. Indicații de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)

V. Monitorizare

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Inițial
	Examen clinic complet	Inițial, ulterior lunar
	Monitorizarea evenimentelor adverse potențiale	Permanent la domiciliu
Evaluarea diagnosticului de nefropatie IgA primitivă	Puncție-biopsie renală cu examinarea fragmentului obligatoriu prin examen de imunofluorescență și microscopie optică (opțional, examen de microscopie electronică)	Inițial, la momentul diagnosticului (oricând în istoricul pacientului)
	Excluderea cauzelor potențial secundare de nefropatie IgA: – La toți pacienții: serologie infecții virale (VHB, VHC, HIV), serologie boli autoimune. – După caz, în funcție de simptomatologie și vârsta pacientului: screening pentru afecțiuni gastrointestinale (ciroză hepatică, boală celiacă, boli inflamatorii intestinale), screening neoplazic adaptat vârstei, screening gamapatie monoclonală	Inițial, la momentul diagnosticului (oricând în istoricul pacientului)
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior lunar
	Proteinurie/24 ore, raport proteine – creatinină urinară și albumină – creatinină urinară, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.”

17. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 399 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 400, cod (C10AX06): DCI ICOSAPENT ETHYL cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 400, cod (C10AX06): DCI ICOSAPENT ETHYL

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Icosapent Ethyl este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții adulți aflați în tratament cu statine, care prezintă risc cardiovascular crescut și valori crescute ale trigliceridelor (≥ 150 mg/dl) și care au:

- a) boală cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată
sau
- b) diabet zaharat și cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (HTA sau medicație antihipertensivă, fumat activ, vârstă ≥ 55 ani bărbați / ≥ 65 ani femei, HDL-C scăzut, proteină C reactivă crescută, insuficiență renală, microalbuminurie/macroalbuminurie, retinopatie, indice gleznă-braț scăzut).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții trebuie să îndeplinească cumulativ următoarele criterii:

- Vârstă ≥ 18 ani (lipsa datelor de eficacitate pentru <18 ani conform RCP)
- Pacient în tratament cu statină în doza maximă tolerată sau optimă
- Valori ale trigliceridelor à jeun ≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l]
- Risc cardiovascular crescut, definit prin una din condițiile:
 - boală cardiovasculară aterosclerotică documentată
sau
 - diabet zaharat asociat cu cel puțin un alt factor de risc cardiovascular

III. Criterii de excludere

Nu sunt eligibili pentru tratament pacienții care prezintă:

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la excipienți (pește, crustacee), intoleranță ereditară la fructoză (IEF) .
- Insuficiență hepatică severă.
- Eveniment hemoragic activ sau risc hemoragic major necontrolat.

IV. Doze și mod de administrare

Doza orală zilnică recomandată este de 4 capsule, administrată sub forma a două capsule de 998 mg, de două ori pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului va include:

Parametru monitorizat	Frecvență	Notă
Profil lipidic (CT, LDL-C, HDL-C, TG)	La inițiere, la 3–6 luni, apoi anual	Valorile TG NU constituie un criteriu de continuare sau întrerupere a tratamentului. Beneficiul CV este independent de nivelul TG
ECG / evaluare ritm cardiac	La simptome clinice (palpitații, dispnee, sincopă)	Atenție specială la pacienți cu fibrilație atrială/flutter în antecedente.
Parametri de coagulare (INR, aPTT)	Periodic, la pacienți cu terapie antitrombotică concomitentă	Risc crescut la asociere cu anticoagulante/antiagregante
ALT/AST	Înainte de inițiere + periodic pe durata tratamentului (la pacienți cu afecțiuni hepatice)	Obligatoriu la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă. Nu este necesară monitorizare de rutină la pacienți fără afecțiuni hepatice

VI. Criterii de continuare a tratamentului

Tratamentul cu Icosapent Ethyl se continuă în absența:

- Reacțiilor adverse severe sau intoleranței majore.
- Evenimentelor hemoragice semnificative sau riscului de evenimente hemoragice.
- Non-aderenței terapeutice documentate.

VII. Grupe speciale de pacienți și precauții de administrare:

- Vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- La pacienți cu TG ≥ 500 mg/dl, se va evalua individual necesitatea tratamentului specific al hipertrigliceridemiei severe.
- Insuficiență renală: Nu se recomandă ajustarea dozei.
- Insuficiență hepatică: Nu se recomandă ajustarea dozei.
- Copii și adolescenți: Nu există experiență semnificativă privind utilizarea de Icosapent Ethyl la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani, pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc cardiovascular ridicat, cu valori crescute ale trigliceridelor și cu alți factori de risc de boli cardiovasculare cărora li se administrează statine.
- Pacienții, în special cei cu antecedente clinice semnificative, trebuie monitorizați pentru apariția semnelor clinice de fibrilație atrială sau flutter atrial (dispnee, palpitații, sincopă/amețeală, disconfort toracic, modificări ale tensiunii arteriale sau puls neregulat)
- Sarcină sau alăptare

VIII. Criterii de întrerupere

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul de specialitate care a inițiat și monitorizat tratamentul.

IX. Prescriptori

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog, cardiolog, sau medicina internă, cu posibilitatea continuării tratamentului și de către medicul de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

18. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 400 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 401, cod (C10AX18): DCI VOLANESORSENUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 401, cod (C10AX18): DCI VOLANESORSENUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Volanesorsenum este indicat ca adjuvant de dietă la pacienții adulți cu sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic și aflați la risc înalt de pancreatită, la care răspunsul la dietă și tratamentul de scădere a trigliceridelor a fost inadecvat

II. Criterii de includere în tratament

- Sindromul chilomicronemiei familiale (SCF) confirmat genetic.
- Pacienți aflați la risc înalt de pancreatită (nivelul trigliceridelor este ≥ 500 mg/dL). Risc înalt de pancreatită: Pacienții ale căror trigliceride au rămas ≥ 500 mg/dL și au avut o rată mai mare de episoade de pancreatită (*raportul de risc [HR] 1,79; interval de încredere [IC] 95% 1,47-2,18*)*
- Pacienți cu răspuns inadecvat la dietă și tratamentul hipolipemiant (la care nu se obține reducerea nivelului trigliceridelor până la < 500 mg/dL). De asemenea, răspunsul inadecvat la tratamentul cu hipolipemiant este reprezentat de un nivel al trigliceridelor ≥ 500 mg/dL.
- Numărul trombocitelor $> 140 \times 10^9 /l$. Înainte de inițierea tratamentului, trebuie făcută numărarea trombocitelor. Dacă numărul trombocitelor este sub $140 \times 10^9 /l$, trebuie efectuată o altă măsurare după aproximativ o săptămână, pentru reevaluare. Dacă numărul trombocitelor rămâne sub $140 \times 10^9 /l$ la cea de-a doua măsurare, tratamentul nu trebuie inițiat

* Ref: Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, Johnson SL, Seeger JD, Jacobson TA. Beneficiile clinice și economice observate atunci când nivelurile de trigliceride de urmărire sunt mai mici de 500 mg/dL la pacienții cu hipertrigliceridemie severă. *J Clin Lipidol.* 2012;6:450–61.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Trombocitopenie cronică sau inexplicabilă. Nu trebuie inițiat tratamentul la pacienții cu trombocitopenie (numărul trombocitelor $< 140 \times 10^9 /l$).

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

IV. Tratament

Tratamentul trebuie să fie inițiat și să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu SCF.

Doze și Mod de administrare:

Doza inițială recomandată este de 285 mg (1 seringă), injectată subcutanat o dată pe săptămână timp de 3 luni. După 3 luni, frecvența administrării trebuie redusă la 285 mg (1 seringă) la fiecare 2 săptămâni.

După 6 luni de tratament cu Volanesorsenum, trebuie luată în considerare creșterea frecvenței de administrare la 285 mg (1 seringă) săptămânal dacă răspunsul este inadecvat din punct de vedere al reducerii trigliceridelor serice, conform evaluării făcute de medicul curant și în condițiile în care numărul trombocitelor se află în limite normale.

Pacienții trebuie readuși la doza de 285 mg (1 seringă) la fiecare 2 săptămâni dacă doza mai mare de 285 mg (1 seringă) săptămânal, nu generează o reducere suplimentară semnificativă a trigliceridelor după 9 luni.

Pacienții trebuie să fie instruiți să își administreze injecția în aceeași zi a săptămânii, conform frecvenței de administrare recomandată de medicul curant.

Dacă o doză este omisă și acest lucru este observat în decurs de 48 de ore, pacientul trebuie îndrumat să își administreze doza omisă cât mai curând posibil.

Dacă acest lucru nu este observat în decurs de 48 de ore, doza omisă va fi sărită și se va administra următoarea injecție conform planificării

1. Monitorizarea tratamentului:

După începerea tratamentului, pacienților trebuie să li se monitorizeze nivelul trombocitelor cel puțin o dată la două săptămâni.(tabelul 1)

Pentru fiecare caz de întrerupere sau oprire a tratamentului datorită trombocitopeniei severe, beneficiile și riscurile pe care le implică reluarea tratamentului după ce numărul trombocitelor redevine $\geq 100 \times 10^9 /l$ trebuie analizate cu atenție. În cazul pacienților care au făcut întrerupere de tratament, trebuie consultat un hematolog înainte de reluarea tratamentului.

Tabelul 1

Număr trombocite ($\times 10^9 /l$)	Doză (285 mg seringă preumplută)	Frecvența de monitorizare
Normal (≥ 140)	Doza inițială: săptămânal După 3 luni: la fiecare 2 săptămâni	La fiecare 2 săptămâni
Între 100 și 139	La fiecare 2 săptămâni	Săptămânal
Între 75 și 99	Pauză de tratament timp de ≥ 4 săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9 /l$	Săptămânal
Între 50 și 74 ^{a)}	Pauză de tratament timp de ≥ 4 săptămâni și reluați tratamentul după ce nivelul trombocitelor $\geq 100 \times 10^9 /l$	La fiecare 2- 3 zile
Mai puțin de 50 ^{a), b)}	Întrerupeți tratamentul Se recomandă glucocorticoizi	Zilnic

^{a)} Consultați RCP pentru recomandări privind utilizarea medicamentelor antiplachetare/medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)/anticoagulantelor.

^{b)} Este necesară consultarea unui hematolog pentru a se reconsidera raportul risc/beneficiu pentru un posibil tratament ulterior cu Volanesorsenum.

Trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentelor antiplachetare /AINS/anticoagulantelor la niveluri ale trombocitelor $< 75 \times 10^9 /l$. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie oprit atunci când se ating niveluri ale trombocitelor $< 50 \times 10^9 /l$

Se recomandă monitorizarea pentru detectarea nefrotoxicității prin test de rutină cu benzi de testare, efectuat trimestrial. În cazul unui rezultat pozitiv, trebuie efectuată o evaluare mai amplă a funcției renale, inclusiv creatinina serică și o colectare pe 24 de ore pentru a cuantifica proteinuria și a evalua clearance-ul creatininei.

Trebuie efectuată monitorizarea hepatotoxicității prin intermediul nivelului seric al enzimelor hepatice și bilirubinei, trimestrial.

Monitorizarea inflamației trebuie evaluată prin măsurarea trimestrială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH).

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Volanesorsenum

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă o reducere a trigliceridelor serice $< 25\%$ sau care nu obțin un nivel al trigliceridelor serice mai mic de 22,6 mmol/l după 3 luni de tratament cu Volanesorsenum 285 mg săptămânal.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o valoare a proteinuriei ≥ 500 mg/24 ore sau o creștere a creatininei serice $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) care este $>$ LSN, ori dacă clearance-ul creatininei estimat prin ecuația CKD-EPI este ≤ 30 ml/minut/1,73 m².

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență renală, până la primirea rezultatelor precedentelor evaluări cu rol de confirmare

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care se înregistrează o singură valoare a ALT sau AST $> 8 \times$ LSN sau o creștere $> 5 \times$ LSN, care persistă ≥ 2 săptămâni, sau creșteri mai mici ale ALT sau AST care sunt asociate cu o bilirubină totală $> 2 \times$ LSN sau cu INR $> 1,5$.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror simptome sau semne clinice de insuficiență hepatică.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie

VI. Considerații speciale

Prima injecție administrată de către pacient sau îngrijitor trebuie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății. Pacienții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți în ceea ce privește administrarea acestui medicament ..

Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului imediat dacă au orice semne de sângerare, acestea putând include peteșii, învinețire spontană, sângerare subconjunctivală sau altă sângerare neobișnuită (inclusiv epistaxis, sângerare a gingiilor, sânge în scaun sau sângerare menstruală neobișnuit de puternică), redoarea cefei, cefalee atipic de severă sau orice altă sângerare prelungită.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Volanesorsenum trebuie inițiat, continuat și monitorizat de către un medic de specialitatea genetică medicală, diabet zaharat și boli de nutriție, cardiologie, medicină internă, hematologie, gastroenterologie, pediatrie (pentru pacienți >18 ani care raman în evidența pediatrului pana la maxim 24 ani).”

19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 401 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 402, cod (L04AC03): DCI ANAKINRA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 402, cod (L04AC03): DCI ANAKINRA

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum):

Anakinra este indicat pentru tratamentul:

- a) **febrei mediteraneene familiale (FMF)**, la pacienți cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină
- b) **sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS)**, inclusiv:
 - **Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)**
 - **Sindromul Muckle-Wells (MWS)**
 - **Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)**

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

1.1 Diagnostic confirmat de:

- a. febra mediteraneana familiala (FMF), la pacienți cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină
- b. sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), inclusiv:
 - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
 - Sindromul Muckle-Wells (MWS)
 - Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)

1.2 Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, asociat sau nu cu valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

1.3 Tratamentul cu Anakinra se recomandă la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de minimum 8 luni sau cu o greutate de minimum 10 kg.

In evaluarea pacientului, medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralгии, 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, după caz, 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).

2. Criterii de excludere:

- Reacții de hipersensibilitate severă sau intoleranță la Anakinra
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului / reprezentantului legal al pacientului (pentru minori) față de tratament
- Pierderea calității de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:

Doze:

a. Febra mediteraneana familiala:

Doza recomandată pentru pacienți cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. La pacienții cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi.

b. Sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS), inclusiv:

- **Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)**
- **Sindromul Muckle-Wells (MWS)**
- **Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)**

Doza inițială recomandată pentru toate subtipurile de CAPS este de 1-2 mg/kg/zi prin injectare subcutanată. Răspunsul terapeutic se reflectă în primul rând prin reducerea simptomelor clinice, cum sunt febră, erupții cutanate, dureri ale articulațiilor și cefalee, dar și a markerilor serici de inflamație (concentrațiile PCR/SAA) sau a apariției acutizărilor semnelor.

Doza de întreținere pentru CAPS în formă moderată (FCAS, MWS în formă moderată): 1-2 mg/kg/zi (de obicei, pacienții sunt foarte bine controlați prin menținerea dozei inițiale recomandate).

Doza de întreținere pentru CAPS în formă severă (MWS și NOMID/CINCA): creșterea dozei poate deveni necesară în decurs de 1-2 luni în funcție de răspunsul terapeutic. Doza uzuală de întreținere pentru CAPS în formă severă este de 3-4 mg/kg/zi, doză care poate fi ajustată la maximum 8 mg/kg/zi.

Mod de administrare: - subcutanată.

IV. Contraindicații/ precauții:

Screening pentru tuberculoză

Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză: incluzând o anamneză detaliată, teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold și radiografia toracică. Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu Anakinra și 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 Anakinra.

Tratamentul cu Anakinra nu trebuie început la bolnavii cu infecții active și în principiu trebuie întrerupt dacă se dezvoltă o infecție gravă. La bolnavii cu CAPS sau FMF cărora li s-a administrat Anakinra, există

riscul de acutizări ale bolii la întreruperea tratamentului; cu monitorizare atentă, tratamentul cu Anakinra poate fi continuat și în timpul unei infecții grave.

Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării de Anakinra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni preexistente care le pot crește predispoziția de a face aceste infecții.

Reacțiile alergice, inclusiv reacții anafilactice și angioedem, au fost raportate cu o frecvență redusă. Majoritatea acestor reacții au fost erupții cutanate maculo-papulare sau urticariene. Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie oprită administrarea de Anakinra și trebuie început tratamentul adecvat.

Anakinra se elimină prin filtrare glomerulară și metabolizare tubulară ulterioară. În consecință, clearance-ul plasmatic al Anakinra scade odată cu reducerea funcției renale. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CLcr 60 - 89 ml/min), dar trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (CLcr 30 - 59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv dializă, trebuie avută în vedere administrarea dozei prescrise de Anakinra o dată la două zile.

Nu trebuie început tratamentul cu Anakinra la pacienții cu neutropenie ($\text{NAN} < 1,5 \times 10^9/\text{l}$). Se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului, iar în timpul tratamentului numărul de neutrofile se va determina lunar în primele 6 luni de tratament și trimestrial după aceea. La pacienții care devin neutropenici ($\text{NAN} < 1,5 \times 10^9/\text{l}$), NAN trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.

La pacienții cu NOMID/CINCA la care s-au administrat doze crescute de Anakinra pe perioade lungi și care au prezentat depozite de amiloid la locul de injectare s-au raportat cazuri izolate de amiloidoză sistemică AILIRAP (proteină antagonist al receptorilor de IL-1). La pacienții cu depozite de amiloid la locul de injectare, confirmate, se recomandă ținerea sub observație pentru depistarea simptomelor de amiloidoză sistemică, inclusiv monitorizarea îndeaproape pentru proteinurie.

V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

- pacienții tratați cu Anakinra 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 semnelor și simptomelor clinice, a reactanților de fază acută.
- În formele severe de CAPS, după caz, pe lângă evaluarea simptomelor clinice și a markerilor de inflamație, se poate face, după caz, evaluarea inflamației SNC inclusiv a urechii interne (RMN sau CT, puncție lombară și audiologie) și a ochilor (evaluări oftalmologice), de obicei recomandate după primele 3 luni de tratament și ulterior, la fiecare 6 luni, până se identifică dozele de tratament eficiente. Atunci când pacienții sunt bine controlați din punct de vedere clinic, monitorizarea SNC și oftalmologică poate fi efectuată anual.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Anakinra nu trebuie început la bolnavii cu neutropenie ($\text{NAN} < 1,5 \times 10^9/\text{l}$)
- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu Anakinra la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.”

20. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 402 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 403, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 403, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Pegcetacoplanum este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni..

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Pacienții sunt diagnosticați prin identificarea clonei HPN de cel puțin 1% pe cel puțin două linii celulare hematopoietice, prin imunofenotipare prin citometrie în flux, și primesc tratament cu inhibitor de complement dacă au clona majoră HPN de cel puțin 10% și criterii de inițiere a tratamentului.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici în timpul tratamentului cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la Pegcetacoplanum sau la oricare dintre excipienți.

Tratamentul cu Pegcetacoplanum nu trebuie inițiat la pacienți:

- cu infecție neremisă, provocată de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*.
- care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare .

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice. Trebuie luate în considerare autoadministrarea și perfuzia la domiciliu pentru pacienții care au tolerat bine tratamentul în centre de tratament cu experiență. Decizia cu privire la posibilitatea autoadministrării și a perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant.

Obiectivele tratamentului:

1. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH/haptoglobinei, corectarea hemoglobinei).
2. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

1. Mod de administrare:

Pegcetacoplanum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplanum trebuie administrat numai pe cale subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață.

Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau a unui sistem de administrare montat pe corp, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

- La utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie la nivelul abdomenului, șoldurilor, coapselor sau părții superioare a brațelor. Locurile perfuziei trebuie să fie situate la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Locurile de perfuzie trebuie rotite între administrări. Durata perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc).
- La utilizarea unui sistem de administrare montat pe corp, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie într-un loc de pe abdomen. Locul perfuziei trebuie alternat între administrări, conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului. Durata perfuziei variază în funcție de pacient și este de obicei cuprinsă între 30 și 60 minute.

Trebuie evitată administrarea perfuziei în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zonele cu tatuaje, cicatrice sau vergeturi. Perfuzia trebuie inițiată prompt după extragerea acestui medicament în seringă. Administrarea trebuie efectuată în interval de 2 ore după pregătirea seringii.

Doze:

Pegcetacoplanum se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1 080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml. Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu Pegcetacoplanum să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament.

Pacienții care fac trecerea la Pegcetacoplanum de la un inhibitor al C5

În primele 4 săptămâni, Pegcetacoplanum se administrează sub formă de doze subcutanate de 1 080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu Pegcetacoplanum.

Ajustarea dozelor

Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN), la indicația medicului curant. În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de Pegcetacoplanum, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

4. Monitorizarea tratamentului:

Utilizarea Pegcetacoplanum poate predisune persoanele la infecții grave provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie să fie vaccinați împotriva acestor bacterii, conform ghidurilor locale aplicabile, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea de Pegcetacoplanum, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a tratamentului depășește riscul de apariție a unei infecții.

Pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut

Înainte de administrarea tratamentului cu Pegcetacoplanum la pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut, trebuie să existe siguranța că pacienților li s-au administrat vaccinuri împotriva bacteriilor încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de tipurile A, C, W, Y și B și *Haemophilus influenzae* de tip B în intervalul de 2 ani anterior inițierii administrării de Pegcetacoplanum.

Pacienți fără istoric de vaccinare cunoscut

La pacienții fără istoric de vaccinare cunoscut, vaccinurile necesare trebuie administrate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de Pegcetacoplanum. Dacă este indicat tratamentul imediat, vaccinurile necesare trebuie administrate cât mai curând posibil, iar pacientul trebuie tratat cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare. Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției grave. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semnele timpurii ale infecțiilor provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, evaluați imediat dacă se suspectează infecția și tratați cu antibiotice adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru a solicita imediat asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum.

Monitorizare de laborator a HPN

Pacienții cu HPN cărora li se administrează Pegcetacoplanum trebuie monitorizați periodic pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză, incluzând măsurarea valorilor LDH, și pot necesita ajustarea dozei în cadrul schemei de administrare recomandate.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Pegcetacoplanum

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
3. Reacții adverse severe la medicament
4. Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
5. Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Pegcetacoplanum, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză intravasculară gravă. Hemoliza intravasculară gravă este identificată prin valori crescute ale LDH, împreună cu scăderea bruscă a dimensiunii clonei HPN eritrocitare sau hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerea abdominală, dispneea, apariția unui event vascular advers major (incluzând tromboza), disfagia sau disfuncția erectilă. Dacă este necesară întreruperea administrării acestui medicament, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă apare hemoliză gravă după

oprirea administrării, trebuie luate în considerare următoarele proceduri/tratamente: transfuzie de sânge (masă eritrocitară), transfuzie de schimb, anticoagulare și corticosteroizi. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză, reprezentând mai mult de 5 timpi de înjumătățire ai acestui medicament, pentru a permite eliminarea medicamentului. În plus, trebuie luată în considerare întreruperea lentă.

VI. Considerații speciale

- Pegcetacoplanum poate fi prescris numai după confirmarea scrisă că pacientului i s-a administrat vaccin împotriva bacteriilor încapsulate, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipurile A, C, Y, W135 și tipul B și *Haemophilus influenzae* tipul B, conform ghidurilor locale aplicabile, sau i se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, pe o perioadă de până la 2 săptămâni după ce pacientul a fost vaccinat (distribuție controlată, DC) , iar medicii care efectuează prescrierea trebuie să completeze un formular de confirmare a vaccinării.
- Materiale educaționale: toți medicii care intenționează să prescrie Pegcetacoplanum trebuie să se asigure că au primit și s-au familiarizat cu materialul educațional pentru medici. Medicii trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum cu pacientul și să îi furnizeze pachetul cu informații pentru pacient și cardul pacientului. Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă orice semn sau simptom de infecție gravă sau hipersensibilitate în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum, în special dacă semnele și simptomele indică infecție cu bacterii încapsulate.
- Se recomandă ca femeile aflate la vârstă fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace pentru prevenirea sarcinii în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum și timp de cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Pegcetacoplanum
- Este recomandat ca alăptarea să fie întreruptă pe perioada tratamentului cu Pegcetacoplanum

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Pegcetacoplanum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.”

21. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 403 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 404, cod (L01EE02-EC01): DCI COBIMETINIBUM + DCI VEMURAFENIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 404, cod (L01EE02-EC01): DCI COBIMETINIBUM + DCI VEMURAFENIBUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Cobimetinibum este indicat în asociere în asociere cu Vemurafenibum pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul I17 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

Pacienți cu melanom cutanat confirmat histologic, cu mutație BRAF V600, stadiul inoperabil sau metastatic.

- Pacienți care au progresat în timpul sau după imunoterapie anterioară de primă linie pentru melanom local avansat rezecabil sau metastatic;
- Este permisă terapia adjuvantă anterioară (imunoterapie), cu excepția administrării inhibitorilor BRAF sau MEK.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE:

Doza recomandată de Cobimetinibum este de 60 mg (3 comprimate de 20 mg) administrată o dată pe zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Tratamentul cu Cobimetinibum se administrează în cadrul unui ciclu de 28 de zile. Fiecare doză este alcătuită din trei comprimate de 20 mg (60 mg) și trebuie administrată o dată pe zi, timp de 21 de zile consecutive (Zilele 1 – 21 de tratament); urmate de o pauză de 7 zile (Zilele 22 – 28 de pauză fără tratament).

Fiecare ciclu ulterior de tratament cu Cobimetinibum trebuie început după încheierea perioadei de pauză, fără tratament, cu durata de 7 zile.

Dacă se omite o doză, aceasta poate fi administrată cu maximum 12 ore înainte de momentul la care trebuie administrată următoarea doză, pentru a menține schema de administrare de o dată pe zi.

În cazul în care apar vărsături după administrarea Cobimetinibum, pacientul nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă și tratamentul trebuie continuat conform planificării, în ziua următoare.

Doza recomandată de Vemurafenibum este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg).

V. Modificările dozei:

Decizia de scădere a dozei unuia sau ambelor medicamente trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul prescriptor a profilului individual de siguranță sau de tolerabilitate a pacientului. Modificarea dozei de Cobimetinibum este independentă de modificarea dozei de Vemurafenibum.

Dacă se omit doze din cauza toxicității, acestea nu trebuie administrate ulterior.

Dacă doza a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută ulterior.

Tabelul 1 oferă recomandări generale privind modificarea dozei de Cobimetinibum.

Tabelul 1. Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum:

Grad (CTC-AE)*	Doză recomandată de Cobimetinib
Grad 1 sau grad 2 (tolerabilă)	- Nu este necesară scăderea dozei. - Se menține Cobimetinib în doză de 60 mg o dată pe zi (3 comprimate)
Grad 2 (intolerabilă) sau grad 3/4	
Primul eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1 , se reîncepe tratamentul cu doza de 40 mg o dată pe zi (2 comprimate)
Al doilea eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1 , se reîncepe tratamentul cu doza de 20 mg o dată pe zi (1 comprimat)
Al treilea eveniment	Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului
*Severitatea evenimentelor adverse clinice apreciată conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, versiunea 4.0 (CTC-AE - Common Terminology Criteria for Adverse events v4.0)	

Recomandări privind modificarea dozei în cazul hemoragiilor

Pot apărea evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii majore. Se recomandă precauție la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru sângerări, cum sunt metastaze cerebrale și/sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care cresc riscul de sângerare (inclusiv antiagregante plachetare sau anticoagulante).

Evenimente de grad 4 sau hemoragie cerebrală: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent în cazul în care evenimentele hemoragice sunt atribuite medicamentului Cobimetinibum.

Evenimente de grad 3: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt în timpul evaluării pentru a evita orice potențial efect asupra acestor evenimente. Nu există date privind eficacitatea modificării dozelor de Cobimetinibum în cazul evenimentelor hemoragice. Se va aplica rațiunea clinică în cazul în care se ia în considerare reluarea tratamentului cu Cobimetinibum.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat atunci când se întrerupe tratamentul cu medicamentul Cobimetinibum, dacă starea clinică o impune.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului cu Cobimetinibum în cazul în care simptomele cardiace sunt atribuite medicamentului Cobimetinibum și nu se reduc după întreruperea temporară.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în cazul în care se modifică doza de Cobimetinibum, dacă starea clinică o impune.

Tabelul 2. Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum la pacienți cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) față de momentul începerii tratamentului:

Pacient	Valoarea FEVS	Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinib	Valoarea FEVS după întreruperea temporară	Doză zilnică recomandată de Cobimetinib
Asimptomatic	≥ 50% (sau 40-49% și < 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Se continuă tratamentul cu doza actuală	N/A	N/A
	< 40% (sau 40-49% și ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Se întrerupe tratamentul timp de 2 săptămâni	< 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului	- Primul eveniment: 40 mg - Al doilea eveniment: 20 mg - Al treilea eveniment: <u>Întrerupere permanentă</u>
			< 40% (sau ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	<u>Întrerupere permanentă</u>
	Simptomatic	N/A	Se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni	Asimptomatic și < 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului
Asimptomatic și < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)				<u>Întrerupere permanentă</u>
Simptomatic indiferent de FEVS				<u>Întrerupere permanentă</u>
N/A = Neaplicabil				

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariției rabdomiolizei și a creșterilor valorilor creatin fosfokinazei (CPK)

Rabdomioliză sau creșteri simptomatice ale valorilor CPK

Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. Dacă rabdomioliza sau creșterile simptomatice ale valorilor CPK nu se ameliorează în decurs de 4 săptămâni, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent. În cazul în care severitatea se reduce cu cel puțin un grad în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu Cobimetinibum poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, dacă starea clinică o impune. Pacienții trebuie atent monitorizați.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum.

Creșteri asimptomatice ale valorilor CPK

Grad 4: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. În cazul în care creșterile valorilor CPK nu scad până la grad ≤ 3 în interval de 4 săptămâni după întreruperea temporară a administrării, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent. În cazul îmbunătățirii valorilor CPK până la grad ≤ 3 în

interval de 4 săptămâni și dacă starea clinică o impune, tratamentul cu Cobimetinibum poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, iar pacientul trebuie atent monitorizat.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum.

Grad ≤ 3 : După ce rabdomioliza a fost exclusă ca diagnostic, nu este necesar ca dozele de Cobimetinibum să fie modificate.

Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum în cazul utilizării concomitente cu Vemurafenibum

Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice

În cazul apariției unor rezultate anormale de grad 1 și 2 ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice, se va continua administrarea dozelor prescrise de Cobimetinibum și Vemurafenibum.

Grad 3: Tratamentul trebuie continuat cu dozele prescrise de Cobimetinibum. Doza de Vemurafenibum poate fi redusă în funcție de starea clinică – consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vemurafenibum.

Grad 4: Tratamentul cu Cobimetinibum și cu Vemurafenibum trebuie întrerupt. În cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice se remit până la gradul ≤ 1 în interval de 4 săptămâni, se va relua tratamentul cu Cobimetinibum în doză mai mică cu 20 mg și cel cu Vemurafenibum în doza stabilită în funcție de starea clinică, conform Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzătoare medicamentelor respective.

Se va întrerupe tratamentul cu Cobimetinibum și cu Vemurafenibum în cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice nu se remit până la grad ≤ 1 în interval de 4 săptămâni sau dacă rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice de grad 4 survin din nou după o ameliorare inițială.

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea de grad ≤ 2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă.

Fotosensibilitatea de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥ 3 : Tratamentul cu Cobimetinibum și Vemurafenibum trebuie întrerupt până la remiterea acestuia până la gradul ≤ 1 . Tratamentul poate fi reinițiat fără modificarea dozei de Cobimetinibum.

Doza de Vemurafenibum trebuie redusă în funcție de starea clinică – consultați Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informații suplimentare.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie poate surveni atât în cazul tratamentului cu Cobimetinibum, cât și cu Vemurafenibum. Doza de Cobimetinibum și/sau Vemurafenibum poate fi întreruptă temporar și/sau redusă în funcție de starea clinică.

Erupția cutanată tranzitorie de grad ≤ 2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă. Tratamentul cu Cobimetinibum poate fi continuat fără modificarea dozei.

Erupție cutanată tranzitorie acneiformă de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥ 3 : Se vor respecta recomandările generale privind modificarea dozei de Cobimetinibum din Tabelul 1. Tratamentul cu

Vemurafenibum poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum (dacă starea clinică o impune).

Erupție cutanată tranzitorie non-acneiformă sau maculopapulară de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥ 3 :
Tratamentul cu Cobimetinibum poate fi continuat fără modificarea dozei dacă starea clinică o impune. Doza de Vemurafenibum poate fi întreruptă temporar și/sau redusă – consultați Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informații suplimentare.

Prelungirea intervalului QT

Dacă, pe durata tratamentului, intervalul QT corectat (QTc) depășește 500 msec, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vemurafenibum pentru informații privind modificarea dozelor de Vemurafenibum. Nu este necesară modificarea dozei de Cobimetinibum atunci când este administrat în asociere cu Vemurafenibum.

Alte toxicități

Retinopatie seroasă

Retinopatia seroasă (acumularea de fluid între straturile retiniene) a fost observată la pacienții tratați cu inhibitori ai MEK, inclusiv Cobimetinibum. Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca fiind de tip corioretinopatie sau dezlipire de retină. Intervalul median de timp până la primul eveniment de tip retinopatie seroasă a fost de 1 lună (interval 0-9 luni). Majoritatea evenimentelor observate în studiile clinice s-au remis sau s-au ameliorat până la gradul 1 asimptomatic, după întreruperea administrării sau scăderea dozei.

Pacienții trebuie evaluați la fiecare vizită pentru a depista simptomele sugestive pentru instalarea sau agravarea tulburărilor vizuale. Dacă se identifică astfel de simptome, se recomandă o examinare oftalmologică. Dacă se stabilește diagnosticul de retinopatie seroasă, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt până când simptomele vizuale se reduc până la grad ≤ 1 .

Retinopatia seroasă poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi Tabelul 1).

Diaree

La pacienții tratați cu Cobimetinibum au fost raportate cazuri de diaree de grad ≥ 3 și severă.

Diareea trebuie gestionată prin administrarea de antidiareice și terapie suportivă.

În cazul diareei de grad ≥ 3 care apare în pofida administrării terapiei suportive, tratamentul cu Cobimetinibum și Vemurafenibum trebuie întrerupt temporar până la ameliorarea până la grad ≤ 1 .

În cazul în care diareea de grad ≥ 3 recidivează, se vor scădea dozele de Cobimetinibum și Vemurafenibum.

Intoleranță la lactoză

Cobimetinibum conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit congenital de lactază sau malabsorbție a glucozei-galactozei trebuie să se adreseze medicului și să discute dacă beneficiile depășesc riscurile, pentru fiecare caz în parte.

Interacțiuni medicamentoase: inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată pe durata tratamentului cu Cobimetinibum. Se recomandă precauție în cazul utilizării unui inhibitor moderat al CYP3A4 concomitent cu Cobimetinibum. Dacă nu se poate evita utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic

sau moderat al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea reacțiilor adverse și doza va fi modificată dacă starea clinică o impune.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată conform analizei de farmacocinetică populațională. Datele privind utilizarea Cobimetinibum la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate, prin urmare nu poate fi exclusă apariția unui efect. Cobimetinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile de Cobimetinibum liber pot fi mai mari comparativ cu cei cu funcție hepatică normală. Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice pot surveni în timpul tratamentului cu medicamentul Cobimetinibum și se recomandă precauție la pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică.

Pacienți de altă rasă decât cea caucaziană

Siguranța și eficacitatea Cobimetinibum au fost stabilite numai la pacienții de rasă caucaziană.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

22. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 404 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 405, cod (L01EE03-EC03): DCI BINIMETINIBUM + DCI ENCORAFENIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 405, cod (L01EE03-EC03): DCI BINIMETINIBUM + DCI ENCORAFENIBUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contact cost volum)

Binimetinibum, în combinație cu Encorafenibum, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic, cu o mutație BRAF V600.

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

II. Criterii de includere:

Pacienți cu melanom cutanat confirmat histologic, cu mutație BRAF V600, stadiul inoperabil sau metastatic.

- Pacienți netratați anterior pentru boala avansată local, inoperabilă sau metastatică;
- Pacienți care au progresat în timpul sau după imunoterapie anterioară de primă linie pentru melanom local avansat rezecabil sau metastatic;
- Este permisă terapia adjuvantă anterioară (imunoterapie), cu excepția administrării inhibitorilor BRAF sau MEK.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Binimetinibum trebuie administrat în combinație cu Encorafenibum.

a) Doza recomandată de Binimetinibum este de 45 mg (trei comprimate de 15 mg) de două ori pe zi, ceea ce corespunde unei doze zilnice totale de 90 mg, la interval de aproximativ 12 ore.

În caz de omitere a unei doze de Binimetinibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

În caz de vărsături după administrarea unei doze de Binimetinibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să administreze următoarea doză programată.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

b) Doza recomandată de Encorafenibum este de 450 mg (șase capsule de 75 mg) o dată pe zi. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Administrarea concomitentă de Encorafenibum și suc de grepfrut trebuie evitată.

În caz de omitere a unei doze de Encorafenibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.

În caz de vărsături după administrarea unei doze de Encorafenibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

V. Modificările dozei:

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului.

La pacienții cărora li se administrează Binimetinibum 45 mg de două ori pe zi, doza redusă recomandată de Binimetinibum este de 30 mg de două ori pe zi. Nu se recomandă reducerea dozei la valori mai mici de 30 mg de două ori pe zi. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul nu poate tolera 30 mg de două ori pe zi pe cale orală.

Dacă reacția adversă care a dus la reducerea dozei este gestionată în mod eficace, poate fi luată în considerare reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi. Reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi nu este recomandată dacă reducerea dozei a fost efectuată din cauza unei disfuncții a ventriculului stâng (DVS) sau a oricărei toxicități de gradul 4.

Dacă apar toxicități asociate tratamentului la utilizarea de Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum, doza trebuie redusă simultan pentru ambele medicamente sau administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă sau oprită simultan.

Cazurile de excepții, în care modificările dozei sunt necesare numai pentru Encorafenibum (reacțiile adverse asociate în principal cu Encorafenibum) sunt: sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare (SEPP), uveita, inclusiv irita și iridociclita și prelungirea intervalului QTc.

Dacă tratamentul cu Binimetinibum este întrerupt temporar, doza de Encorafenibum trebuie redusă la 300 mg o dată pe zi în perioada întreruperii tratamentului cu Binimetinibum, întrucât Encorafenibum nu este bine tolerat la doza de 450 mg ca medicament unic.

Administrarea de Encorafenibum într-o doză de 450 mg o dată pe zi ca medicament unic nu este recomandată.

Dacă tratamentul cu Binimetinibum este oprit definitiv, tratamentul cu Encorafenibum trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul cu Encorafenibum este întrerupt temporar, tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt. Dacă tratamentul cu Encorafenibum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv.

Pentru neoplasme maligne cutanate primare nou diagnosticate: pentru Encorafenibum, nu este necesară nicio modificare a dozei.

Pentru neoplasme maligne non-cutanate primare nou diagnosticate, pozitive pentru mutația RAS: trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum.

Tabelul 1.1. Modificările recomandate ale dozei de Binimetinibum (utilizat în combinație cu Encorafenibum) pentru alte reacții adverse:

Severitatea reacției adverse	Binimetinib
- Reacții adverse recurente sau intolerabile de gradul 2 - Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 3	Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. - În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau - În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 4	Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. - În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau - În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib. Ca alternativă, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
Reacții adverse recurente de gradul 3	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib.
Reacții adverse recurente de gradul 4	Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.

Tabelul 2. Modificările dozei recomandate de Encorafenibum utilizat în combinație cu Binimetinibum în tratamentul melanomului:

Nivelul dozei	Doza de encorafenib utilizat în combinație cu binimetinib
Doza inițială	450 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	300 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg o dată pe zi
Modificare ulterioară	Există date limitate pentru reducerea dozei la 100 mg. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu tolerează doza de 100 mg o dată pe zi.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi (DVS)

DVS, definită ca reduceri simptomatice sau asimptomatice ale fracției de ejeecție, poate apărea la administrarea de Binimetinibum.

Se recomandă evaluarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau scanare cu achiziție multiplă (multi-gated acquisition, MUGA) înainte de începerea tratamentului cu Binimetinibum, la 1 lună după inițiere și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului.

Apariția reducerii FEVS poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Siguranța Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum nu a fost stabilită la pacienții cu valori inițiale ale FEVS fie mai mici de 50%. Prin urmare, la acești pacienți, Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție și, în cazul oricărei disfuncții simptomatice a ventriculului stâng, al FEVS de gradul 3–4 sau al unei scăderi absolute de $\geq 10\%$ a FEVS în comparație cu valorile inițiale, tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt, iar FEVS trebuie evaluată la intervale de 2 săptămâni până la recuperare.

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariției hemoragiilor

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării Binimetinibum. Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare. Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariției toxicităților oculare

Toxicitățile oculare cum sunt DEPR (dezlipiri ale epiteliului pigmentar retinian) și OVR (ocluzie venoasă retiniană) pot apărea la administrarea de Binimetinibum.

La pacienții tratați cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum au fost raportate cazuri de uveită, inclusiv de iridociclită și irită.

Binimetinibum nu este recomandat la pacienții cu antecedente de OVR. Siguranța Binimetinibum la pacienții cu factori predispozanți la OVR cum sunt glaucomul necontrolat, hipertensiunea oculară, diabetul zaharat necontrolat sau antecedentele de sindrom de hipervâscozitate sau hipercoagulabilitate nu a fost stabilită. Prin urmare, Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări vizuale noi sau agravate. Dacă sunt identificate simptome de tulburări vizuale noi sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

Apariția DEPR simptomatice poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv în cazul apariției OVR.

Dacă pacientul dezvoltă uveită în timpul tratamentului, consultați RCP pentru Encorafenibum pentru îndrumări.

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul creșterii valorilor CK și apariția rabdomiolizei

Au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor CK la pacienții tratați cu Binimetinibum; de asemenea, rabdomioliza a fost raportată mai puțin frecvent.

Trebuie acordată atenție specială pacienților cu afecțiuni neuromusculare asociate cu creșterea valorilor CK și rabdomioliza.

Valorile CK și cele ale creatininei trebuie monitorizate lunar în primele 6 luni de tratament și conform necesităților clinice.

Pacientul trebuie sfătuit să mențină un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului.

În funcție de severitatea simptomelor, gradul de creștere a valorilor CK sau ale creatininei, pot fi necesare reducerea dozei ori întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu Binimetinibum.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială sau agravarea hipertensiunii arteriale existente pot apărea la utilizarea de Binimetinibum.

Tensiunea arterială trebuie măsurată inițial și monitorizată pe parcursul tratamentului, iar hipertensiunea arterială trebuie controlată prin tratament standard, conform necesităților. În caz de hipertensiune arterială severă, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu Binimetinibum până când hipertensiunea arterială revine sub control

Trombembolia venoasă (TEV)

Tromboembolia venoasă (TEV) TEV poate apărea la administrarea de Binimetinibum.

Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc de apariție a TEV sau antecedente de TEV.

Dacă pacientul dezvoltă TEV sau embolie pulmonară în timpul tratamentului, acestea trebuie abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Pneumonită/boală pulmonară interstițială

Pneumonita/BPI pot apărea la administrarea de Binimetinibum.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt la pacienții suspecți de pneumonită sau BPI, inclusiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau progresive sau constatări cum sunt tusea, dispneea, hipoxia, opacitățile reticulare sau infiltrațiile pulmonare.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv la pacienții diagnosticați cu pneumonită sau BPI asociate tratamentului.

Neoplasme maligne primare noi

Au fost observate neoplasme maligne primare noi, cutanate și necutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum.

Neoplasme maligne cutanate

Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum. Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum, la fiecare 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului combinat.

Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi.

Tratamentul cu Binimetinibum și Encorafenibum trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

Neoplasme maligne necutanate

Dat fiind mecanismul său de acțiune, Encorafenibum poate favoriza neoplasmele maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme.

Pacienții la care se administrează Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum trebuie să efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice.

Oprirea definitivă a tratamentului cu Binimetinibum și Encorafenibum trebuie luată în considerare la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne necutanate cu mutație RAS-pozitivă. Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a administra Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi letală, a fost asociată cu utilizarea Binimetinibum împreună cu Encorafenibum. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală ridicată, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și aciditate urinară.

Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie tratați cu promptitudine, conform indicațiilor clinice, iar hidratarea profilactică trebuie luată în considerare.

Intoleranță la lactoză

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

Grupe speciale de pacienți:***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Întrucât Encorafenibum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) sau gravă (Child-Pugh C), administrarea Binimetinibum nu este recomandată la acești pacienți.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

23. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 405 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 406, cod (L01EC03-FE01): DCI ENCORAFENIBUM +DCI CETUXIMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 406, cod (L01EC03-FE01): DCI ENCORAFENIBUM+DCI CETUXIMABUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Encorafenibum este indicat în combinație cu Cetuximabum, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- Cancer colorectal metastatic tratat cu 1-2 linii de terapie sistemică, cu mutație BRAF V600E.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației BRAF V600E.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată de Encorafenibum este de 300 mg (patru capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu Cetuximabum. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Administrarea concomitentă de Encorafenibum și suc de grepfrut trebuie evitată.

În caz de omitere a unei doze de Encorafenibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.

În caz de vărsături după administrarea unei doze de Encorafenibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

Pentru informații privind dozele recomandate de Cetuximabum consultați RCP Cetuximabum.

V. Modificările dozei:

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum.

Pentru informații privind modificările recomandate ale dozei de Cetuximabum, consultați RCP pentru Cetuximabum.

Recomandările privind reducerea dozei de Encorafenibum sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Modificările dozei recomandate de Encorafenibum utilizat în combinație cu Cetuximabum în tratamentul CRC:

Nivelul dozei	Doza de Encorafenibum utilizat în combinație cu Cetuximabum
Doza inițială	Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	Două capsule de 75 mg (150 mg) o dată pe zi

Dacă tratamentul cu Encorafenibum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Cetuximabum trebuie oprit. Dacă tratamentul cu Cetuximabum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Encorafenibum trebuie oprit.

Atenționări și precauții speciale

Hemoragie

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării Encorafenibum. Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare.

Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea sau oprirea tratamentului.

Toxicități oculare

Toxicitățile oculare cum sunt uveita, irita și iridociclita pot apărea la administrarea de Encorafenibum.

Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări de vedere nou apărute sau agravate.

Dacă sunt identificate simptome de tulburări de vedere nou apărute sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost observată la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF. Nu a fost efectuat niciun studiu complet cu privire la intervalul QT, care să evalueze potențialul de prelungire a intervalului QT de către Encorafenibum. În general, rezultatele sugerează faptul că Encorafenibum administrat ca medicament unic are potențialul de a cauza creșteri ușoare ale frecvenței cardiace.

Având în vedere riscul potențial de prelungire a intervalului QT, se recomandă corectarea anormaliilor electroliților serici, inclusiv ale magneziului și potasiului, și controlarea factorilor de risc pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, bradiaritmii) înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia.

Se recomandă evaluarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de începerea tratamentului cu Encorafenibum, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului.

Apariția prelungirii intervalului QTc poate fi abordată terapeutic prin reducerea dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului, în condiții de corectare a dezechilibrelor electrolitice și de control al factorilor de risc.

Neoplasme maligne primare nou diagnosticate

Au fost observate neoplasme maligne primare nou apărute, cutanate și non-cutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de Encorafenibum.

Neoplasme maligne cutanate

Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv Encorafenibum. A fost observat melanom primar nou apărut la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv Encorafenibum.

Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu Encorafenibum, la interval de 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului. Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi. Tratamentul cu Encorafenibum trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

Neoplasme maligne non-cutanate

Pe baza mecanismul său de acțiune, Encorafenibum poate favoriza apariția neoplasmelor maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme.

La pacienții tratați cu Encorafenibum trebuie să se efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice.

Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne non-cutanate, pozitive pentru mutație RAS.

Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a se administra Encorafenibum pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

Interacțiuni cu alte medicamente

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Encorafenibum și a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (din cauza expunerii crescute la Encorafenibum și a creșterii potențiale a toxicității).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 trebuie efectuată cu precauție.

Administrarea concomitentă a Encorafenibum și a unui inductor al CYP3A4 nu a fost evaluată într-un studiu clinic; este, însă, probabilă o reducere a expunerii la Encorafenibum, ceea ce poate compromite eficacitatea acestuia.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; acest fapt a fost determinat pe baza unei analize farmacocinetice (FC) la nivel de populație.

Nu există date clinice pentru Encorafenibum la pacienții cu insuficiență renală severă. Prin urmare, necesitatea unei potențiale ajustări a dozei nu poate fi stabilită. Encorafenibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă pot prezenta o expunere sporită la Encorafenibum. Administrarea de Encorafenibum trebuie efectuată cu precauție, la o doză de 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Nu se poate face nicio recomandare de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C).

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

24. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 406 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 407, cod (L01EM03): DCI ALPELISIB cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 407, cod (L01EM03): DCI ALPELISIB

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Alpelisib este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratarea femeilor aflate în postmenopauză și a bărbaților cu cancer mamar local avansat sau metastatic, cu receptori hormonali (HR) pozitivi, fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), cu mutație PIK3CA, după progresia bolii în urma administrării unui tratament endocrin în monoterapie.

II. Criterii de includere:

Pacienții cu cancer mamar, în stadiu avansat, cu HR pozitivi, fără HER2, trebuie selectați pentru terapia cu Alpelisib în funcție de prezența unei mutații PIK3CA la nivelul probelor tumorale sau plasmatice, detectată prin utilizarea unui test validat.

- Prezența unei mutații PIK3CA.
- Paciente în postmenopauză.
- Progresie în timpul terapiei endocrine (neo)adjuvante sau în decurs de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante, fără tratament pentru boala metastatică.
- Progresie în timpul tratamentului endocrin în monoterapie pentru boala metastatică.
- ECOG 0 sau 1.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației PIK3CA.
- Carcinom mamar HER2 pozitiv.
- Boală viscerală simptomatică.
- Diabet zaharat de tip I sau de tip II necontrolat terapeutic.
- Antecedente de pancreatită acută în ultimile 12 luni sau antecedente medicale de pancreatită cronică.
- Progresie la mai mult de 12 luni de la finalizarea terapiei endocrine (neo)adjuvante, fără tratament pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 300 mg Alpelisib (2 x 150 mg comprimate filmate), administrată o dată pe zi, în mod continuu.

Alpelisib trebuie administrat imediat după masă, la aproximativ aceeași oră din zi.

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Acestea nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite. Comprimatele care sunt rupte, crăpate sau care nu sunt intacte nu trebuie înghițite.

Dacă se omite o doză de alpelisib, aceasta poate fi administrată imediat după consumul de alimente și în maximum 9 ore de la ora la care se administrează de obicei.

După un interval de timp mai mare de 9 ore, doza din ziua respectivă trebuie omisă. În ziua următoare, Alpelisib trebuie administrat la ora obișnuită.

Dacă pacientul vomită după administrarea dozei de Alpelisib, acesta nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă și trebuie să reia schema de administrare în ziua următoare, la ora obișnuită.

Alpelisib trebuie administrat în asociere cu fulvestrant. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15 și 29, și, ulterior, o dată pe lună.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficiu clinic sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pot fi necesare modificări ale dozei pentru îmbunătățirea tolerabilității.

V. Modificările dozei:

Abordarea reacțiilor adverse grave sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea temporară a dozei și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Alpelisib. Dacă este necesară reducerea dozei, recomandările privind reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse sunt enumerate în Tabelul 1.

Se recomandă reducerea dozei de maximum 2 ori, după care pacientul trebuie să întrerupă definitiv tratamentul cu Alpelisib.

Reducerea dozei trebuie să se facă pe baza celei mai severe toxicități precedente.

Tabelul 1. Recomandări privind reducerea dozei pentru reacțiile adverse asociate Alpelisib¹:

Nivelul de dozare al Alpelisib	Doză și regim de administrare	Numărul și concentrația comprimatelor
Doza inițială	300 mg/zi continuu	2 x comprimate 150 mg
Prima reducere a dozei	250 mg/zi continuu	1 x comprimat 200 mg și 1 x comprimat 50 mg
A doua reducere a dozei	200 mg/zi continuu	1 x comprimat 200 mg
¹ În cazul pancreatitei, este permisă numai o reducere a dozei.		

Hiperglicemie

La pacienții tratați cu Alpelisib a fost raportată hiperglicemie severă, inclusiv cetoacidoză. Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot scădea hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare).

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele hiperglicemiei (de exemplu, sete excesivă, urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, apetit alimentar crescut, însoțit de pierdere în greutate).

Tabelul 2. Schemă de monitorizare a glicemiei à jeun:

	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei à jeun și HbA1c la toți pacienții tratați cu Alpelisib	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei à jeun și HbA1c la pacienți cu diabet, pre-diabet, IMC ≥ 30 sau vârsta ≥ 75 ani tratați cu Alpelisib
La screening, înainte de inițierea tratamentului cu Alpelisib	Test pentru glucoza plasmatică à jeun (FPG), HbA1c și optimizarea valorilor glucozei sanguine a pacientului (vezi Tabelul 3).	
După inițierea tratamentului cu Alpelisib	Se monitorizează FPG în săptămânile 1, 2, 4, 6 și 8 de la începerea tratamentului și, ulterior, lunar.	
	- Se monitorizează/automonitorizează regulat glicemia à jeun, mai frecvent în primele 4 săptămâni și mai ales în primele 2 săptămâni de tratament, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.	- Se monitorizează/automonitorizează glicemia à jeun, zilnic, în primele 2 săptămâni de tratament. Apoi, se continuă monitorizarea glicemiei à jeun, cu frecvența necesară monitorizării hiperglicemiei, conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății*.
	HbA1c trebuie monitorizată după 4 săptămâni de tratament și, ulterior, la intervale de 3 luni.	
Dacă apare hiperglicemia după inițierea tratamentului cu Alpelisib	Se monitorizează glicemia à jeun, conform protocoalelor locale și cel puțin până când valorile glicemiei à jeun ajung la valori normale.	
	Pe durata tratamentului cu medicamente antidiabetice, se continuă monitorizarea glicemiei à jeun minimum o dată pe săptămână, timp de 8 săptămâni, apoi la interval de 2 săptămâni, și se monitorizează glicemia à jeun conform instrucțiunilor unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei.	
* Întreaga monitorizare a glicemiei trebuie efectuată la latitudinea medicului, după cum este clinic indicat.		

Tabelul 3. Modificarea dozei și abordarea hiperglicemiei¹:

Valori ale glicemiei à jeun¹	Recomandare
Scăderea dozei trebuie făcută numai pe baza valorilor glicemiei à jeun (plasmă/sânge).	
	- Trebuie avută în vedere consultarea unui profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratarea hiperglicemiei. - Se recomandă pacienților cu pre-diabet sau celor cu valori ale glicemiei à jeun (FG) >250 mg/dl sau 13,9 mmol/l, indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 sau vârstă ≥ 75 ani. - Pacienții cu diabet trebuie întotdeauna să se adreseze unui medic diabetolog sau unui profesionist în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei. - Toți pacienții trebuie informați cu privire la modificările stilului de viață care pot reduce hiperglicemia (de exemplu, restricții alimentare și activitate fizică).
>LNS-160 mg/dl sau >LNS-8,9 mmol/l	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale².
>160-250 mg/dl sau >8,9-13,9 mmol/l	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale². - Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în 21 zile de la administrarea tratamentului adecvat cu antidiabetice orale^{2,3}, se reduce doza de Alpelisib cu 1 nivel de dozare și se urmează recomandările specifice valorii corespunzătoare a FG.
>250-500 mg/dl sau >13,9-27,8 mmol/l	- Se întrerupe administrarea Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale² și se are în vedere administrarea de medicamente antidiabetice suplimentare (cum este insulina³), timp de 1-2 zile, până la rezolvarea hiperglicemiei. - Se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat (de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice/cetoacidoză/dezechilibre hiperosmolare). - Dacă FG scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se reia administrarea Alpelisib la următorul nivel inferior de dozare. - Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în decurs de 3 până la 5 zile sub tratament antidiabetic adecvat, se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratarea hiperglicemiei. - Dacă FG nu scade până la ≤ 160 mg/dl sau 8,9 mmol/l în 21 zile de administrare a tratamentului antidiabetic adecvat^{2,3}, se întrerupe definitiv tratamentul cu Alpelisib.

>500 mg/dl sau ≥27,8 mmol/l	- Se întrerupe administrarea Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul antidiabetic adecvat^{2,3} (se instituie hidratarea intravenoasă și se are în vedere administrarea unui tratament adecvat [de exemplu, intervenție pentru dezechilibre electrolitice/cetoacidoză/dezechilibre hiperosmolare]), se verifică din nou la 24 ore și după cum este clinic indicat. - Dacă FG scade până la ≤500 mg/dl sau ≤27,8 mmol/l, se urmează recomandările care corespund valorilor FG pentru <500 mg/dl. - Dacă FG este confirmată la >500 mg/dl sau ≥27,8 mmol/l după 24 ore, se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib.
¹ Valorile glicemiei à jeun reflectă gradul hiperglicemiei, conform CTCAE versiunea 4.03 CTCAE = Criterii comune de terminologie pentru reacții adverse. ² Trebuie inițiat tratament adecvat cu medicamente antidiabetice și trebuie revizuite informațiile de prescriere respective pentru recomandări privind schema terapeutică și modificarea dozei, inclusiv recomandări locale privind tratamentul diabetic. Metformina a fost recomandată în cadrul unui studiu clinic de fază III, cu următoarea precizare: tratamentul cu metformină trebuie inițiat cu doza de 500 mg o dată pe zi. În funcție de tolerabilitate, doza de metformină poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi, urmată de administrarea unei doze de 500 mg împreună cu micul dejun și unei doze de 1000 mg împreună cu masa de seară, urmată de o altă creștere a dozei până la 1000 mg de două ori pe zi, dacă este necesar. ³ Conform recomandărilor din studiul clinic de fază III, insulina poate fi utilizată timp de 1-2 zile până la rezolvarea hiperglicemiei. Totuși, aceasta poate să nu fie necesară în cele mai multe cazuri de hiperglicemie indusă de alpelisib, dat fiind timpul de înjumătățire scurt al alpelisib, ținând cont și de anticiparea că valorile glucozei se vor normaliza după întreruperea administrării Alpelisib.	

Erupții cutanate tranzitorii

Poate fi avută în vedere administrarea profilactică a antihistaminicelor orale la momentul inițierii tratamentului cu Alpelisib. Suplimentar, antihistaminicele sunt recomandate pentru abordarea terapeutică a simptomelor erupției cutanate tranzitorii. Trebuie inițiat tratament topic cu corticosteroizi la primele semne de erupție cutanată tranzitorie și trebuie avută în vedere administrarea orală de corticosteroizi pentru tratarea erupțiilor cutanate tranzitorii moderate până la severe.

Au fost raportate reacții cutanate severe la administrarea Alpelisib. Tratamentul cu Alpelisib nu trebuie inițiat la pacienții cu antecedente de reacții cutanate severe. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe (de exemplu, simptom prodromal de febră, simptome similare gripei, leziuni la nivelul mucoaselor sau erupții cutanate tranzitorii progresive). Dacă sunt prezente semnele sau simptomele reacțiilor cutanate severe, administrarea Alpelisib trebuie întreruptă până la identificarea cauzei reacției. Se recomandă consultarea unui medic dermatolog.

Dacă se confirmă o reacție cutanată severă, administrarea Alpelisib trebuie întreruptă definitiv. Administrarea Alpelisib nu trebuie reluată la pacienții care au prezentat anterior reacții cutanate severe.

În funcție de severitatea erupțiilor cutanate tranzitorii, poate fi necesară întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Alpelisib, conform Tabelului 4.

Tabelul 4. Modificarea dozei și abordarea erupțiilor cutanate tranzitorii¹:

Grad	Recomandare
Toate gradele	- Trebuie avută întotdeauna în vedere consultarea unui medic dermatolog.
Grad 1 (<10% suprafața corporală [SC] cu toxicitate dermică activă)	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază tratament topic cu corticosteroizi. - Se are în vedere adăugarea unui tratament cu administrare orală de antihistaminic pentru abordarea simptomelor.
Grad 2 (10-30% SC cu toxicitate dermică activă)	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul topic cu corticosteroizi și administrarea orală de antihistaminic. - Se va avea în vedere administrarea orală a unui tratament cu corticosteroizi în doză mică.
Grad 3 (de exemplu, erupții cutanate tranzitorii severe, care nu răspund la tratament medicamentos) (>30% SC cu toxicitate dermică activă)	- Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până când erupțiile cutanate tranzitorii sunt de grad ≤1. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu administrare topică/orală de corticosteroizi și tratamentul antihistaminic. - Odată obținută ameliorarea până la gradul ≤1, se reia administrarea Alpelisib la același nivel de dozare cu cel utilizat la prima apariție a erupțiilor cutanate tranzitorii și la nivelul inferior următor în cazul celei de-a doua apariții.
Grad 4 (de exemplu, afecțiuni cutanate severe cu vezicule buloase sau exfoliere) (orice % SC, asociat cu suprainfectare extensivă, cu indicație de tratament intravenos cu antibiotic; consecințe cu potențial letal)	- Se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib.

¹ Conform CTCAE Versiunea 5.0.

Diaree

Pacienților trebuie să li se recomande inițierea tratamentului antidiareic, creșterea administrării orale de lichide și notificarea medicului dacă prezintă diaree în timpul administrării Alpelisib.

Tabelul 5. Modificarea dozei și abordarea diareei:

Grad ¹	Recomandare
Grad 1	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic.
Grad 2	- Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. - Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorare la grad ≤1, apoi se reia administrarea la același nivel de dozare.
Grad 3 sau 4 ²	- Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat și se monitorizează după cum este indicat clinic. - Se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorare la grad ≤1, apoi se reia administrarea la nivelul următor inferior de dozare.

¹ Conform CTCAE Versiunea 5.0.

² În plus, pacienții trebuie tratați conform protocoalelor terapeutice locale, inclusiv monitorizare electrolică, administrare de antiemetice și administrare de antidiareice și/sau substituție volemică și suplimentare electrolică, după cum este indicat clinic.

Alte toxicități

Pneumonită

La pacienții tratați cu Alpelisib în studii clinice a fost raportată pneumonită, inclusiv cazuri grave de pneumonită/boală pulmonară interstițială acută. Pacienții trebuie informați că este necesar să raporteze prompt orice simptome respiratorii noi sau agravate.

La pacienții care prezintă simptome respiratorii noi sau agravate sau care sunt suspecți că au dezvoltat pneumonită, tratamentul cu Alpelisib trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat pentru pneumonită.

Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum sunt hipoxie, tuse, dispnee sau infiltrat interstițial la examenul

radiologic și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice sau alte cauze prin investigații adecvate.

Administrarea Alpelisib trebuie întreruptă definitiv la toți pacienții cu pneumonită confirmată.

Osteonecroză maxilară

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea concomitentă sau succesivă a Alpelisib cu bifosfonați sau denosumab.

Tratamentul cu Alpelisib nu trebuie inițiat la pacienții cu osteonecroză maxilară curentă, determinată de tratamentul anterior sau concomitent cu bifosfonați/denosumab.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt orice simptome noi sau agravate la nivelul cavității bucale (cum sunt mobilitate dentară, durere sau tumefiere, leziuni sau secreții la nivelul cavității orale care nu se vindecă) în timpul tratamentului cu Alpelisib.

La pacienții care dezvoltă osteonecroză a maxilarului, trebuie inițiat protocolul medical standard.

Tabelul 6. Modificarea dozei și abordarea altor toxicități (exclusiv hiperglicemie, erupții cutanate tranzitorii și diaree)¹:

Grad	Recomandare
Grad 1 sau 2	- Nu este necesară ajustarea dozei de Alpelisib. - Se inițiază terapie adecvată și se monitorizează după cum este clinic indicat ^{2,3} .
Grad 3	- Se întrerupe administrarea dozei de Alpelisib până la ameliorarea la grad ≤ 1 , apoi se reia administrarea Alpelisib la nivelul inferior următor de dozare ² .
Grad 4	- Se întrerupe definitiv administrarea Alpelisib ³ .

¹ Conform CTCAE versiunea 5.0
² Pentru pancreatită de grad 2 și 3, se întrerupe administrarea dozei de Alpelisib până la revenirea la grad ≤ 1 și se reia la nivelul următor inferior de dozare. Este permisă o singură reducere a dozei. Dacă reapare toxicitate, se întrerupe definitiv tratamentul cu Alpelisib.
³ Pentru creșterea bilirubinemiei totale la grad 2, se întrerupe tratamentul cu Alpelisib până la ameliorarea la grad ≤ 1 și se reia la aceeași doză, dacă se remite în mai puțin de 14 zile sau se reia la nivelul de dozare imediat inferior dacă se remite în mai mult de 14 zile.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă. Există date limitate la pacienții cu vârsta de ≥ 75 ani și, mai ales, la cei cu vârsta de ≥ 85 ani.

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există experiență privind administrarea Alpelisib la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza unui studiu privind insuficiența hepatică, efectuat la subiecți fără cancer cu disfuncție hepatică, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C).

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariția toxicității inacceptabile.

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

25. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 407 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 408, cod (L01EN02): DCI PEMIGATINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 408, cod (L01EN02): DCI PEMIGATINIBUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Pemigatinibum administrat în monoterapie este indicat pentru pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați histopatologic cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastatic.
- Rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2) printr-un test diagnostic adecvat.
- Progresie după cel puțin 1 linie de terapie sistemică pentru boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența rearanjării receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă cu sunătoare.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 13,5 mg pemigatinib administrat o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie. Comprimatele trebuie luate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să zdrobească, să mestece, să divizeze sau să dizolve comprimatele. Pemigatinib poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă o doză de pemigatinib este omisă cu 4 sau mai multe ore sau dacă apar vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar administrarea trebuie reluată cu următoarea doză programată.

La toți pacienții, trebuie inițiată o dietă săracă în fosfați atunci când valoarea serică a fosfaților este >5,5 mg/dl, iar adăugarea unei terapii de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie luată în considerare atunci când valoarea serică este >7 mg/dl. Doza de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie ajustată până când valoarea serică a fosfaților revine la <7 mg/dl.

Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat care poate conduce la hipocalcemie, mineralizarea țesuturilor moi, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungirea intervalului QT și aritmii.

Întreruperea terapiei și a dietei de reducere a fosfatului trebuie luată în considerare în timpul pauzelor de Pemigatinib sau dacă valoarea serică a fosfatului scade sub intervalul normal. Hipofosfatemia severă poate prezenta confuzie, crize convulsive, constatări neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică.

V. Modificările dozei:

Ajustarea dozei din cauza interacțiunii medicamentoase

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Dacă este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, doza pacienților cărora li se administrează 13,5 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților cărora li se administrează 9 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 4,5 mg o dată pe zi.

Gestionarea toxicităților

Modificarea dozei sau întreruperea administrării dozelor trebuie luată în considerare pentru abordarea terapeutică a toxicității.

Nivelurile de reducere a dozei de Pemigatinib sunt rezumate în tabelul 1.

Tabelul 1. Trepte recomandate de scădere a dozei de pemigatinib:

Doza	Trepte de scădere a dozei	
	Prima	A doua
13,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie	9 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie	4,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv dacă pacientul nu poate tolera 4,5 mg de pemigatinib o dată pe zi.

Atenționări și precauții speciale

Hiperfosfatemie

Hiperfosfatemia este un efect farmacodinamic preconizat la administrarea de pemigatinib. Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat care poate duce la hipocalcemie, mineralizare a țesuturilor moi, anemie, hiperparatiroidism secundar, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungirea intervalului QT și aritmii.

Mineralizarea țesuturilor moi, inclusiv calcifierea și calcinoza cutanată, au fost observate la tratamentul cu pemigatinib.

Recomandările pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei includ restricția fosfatului alimentar, administrarea terapiei de reducere a fosfatului și ajustarea dozei atunci când este cazul (vezi RCP).

Hipofosfatemie

Întreruperea terapiei și a dietei de reducere a nivelului de fosfat trebuie luată în considerare în timpul pauzelor de tratament cu pemigatinib sau dacă valoarea fosfatului seric scade sub intervalul normal.

Hipofosfatemia severă se poate manifesta prin confuzie, crize convulsive, semne neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică. Pentru pacienții care prezintă hiperfosfatemie sau hipofosfatemie, se recomandă monitorizarea atentă și urmărirea atentă în ceea ce privește tulburărilor demineralizare osoasă.

Dezlipirea seroasă a retinei

Pemigatinibul poate cauza dezlipirea seroasei retiniene, care se poate manifesta prin simptome precum vedere încețoșată, corpi flotanți în câmpul vizual sau fotopsia.

Acest lucru poate afecta capacitatea unora dintre pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Examinarea oftalmologică, inclusiv tomografia în coerență optică (OCT) trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei și o dată la 2 luni în primele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni după aceea și urgent în orice moment pentru simptome vizuale.

Pentru dezlipirea seroasei retiniene, trebuie respectate indicațiile privind ajustarea dozei (vezi RCP).

Trebuie să se ia în considerare cu atenție pacienții care prezintă tulburări oculare clinic semnificative, cum sunt afecțiunile retiniene, inclusiv, dar fără a se limita la, corioretinita seroasă centrală, degenerescența maculară/retiniană, retinopatia diabetică și dezlipirea anterioară a retinei.

Ochi uscați

Pemigatinibul poate produce uscăciunea ochilor. Pacienții trebuie să folosească produse cu efect emolient ocular pentru a preveni sau trata ochiul uscat, după caz.

Combinație cu inhibitori ai pompei de protoni

Utilizarea concomitentă a pemigatinibului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată.

Combinație cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 necesită ajustarea dozei (vezi RCP).

Combinație cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 nu este recomandată.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Doza de pemigatinib este identică la vârstnici și la adulți tineri.

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau boală renală în stadiu terminal (ESRD) în hemodializă.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

Insuficiență hepatică

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

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

26. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 408 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 409, cod (L01EX14): DCI ENTRECTINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 409, cod (L01EX14): DCI ENTRECTINIBUM

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):

Entrectinibum administrat în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu tumori solide care exprimă o fuziune de gene de tipul receptorului neutrofic de tirozin kinază (NTRK), care au o boală avansată local, metastazată sau în cazul căreia este probabil ca rezecția chirurgicală să ducă la morbiditate severă, și care nu au primit anterior un inhibitor NTRK, care nu au opțiuni de tratament satisfăcătoare.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat histologic sau citologic de tumoră solidă local avansată sau metastatică care prezintă o rearanjare a genei NTRK1/2/3 – Este necesar un test validat pentru selecția pacienților cu tumori solide care prezintă o fuziune de gene de tipul NTRK. Statusul pozitiv pentru fuziunea de gene de tipul NTRK trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Rozlytrek.
- Vârsta peste 12 ani.
- Sunt eligibili pacienții cu terapii anterioare, cu excepția inhibitorilor Trk.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența rearanjării NTRK1/2/3.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată pentru adulți este de 600 mg entrectinib, administrată o dată pe zi.

Doza recomandată pentru adolescenții și copiii având vârsta de 12 ani sau mai mare este de 300 mg/m² suprafață corporală (SC) entrectinib, administrată o dată pe zi.

Tabelul 1. Dozele recomandate pentru copii și adolescenți:

Suprafața corporală (SC)	O doză o dată pe zi
1,11 m ² la 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51 m ²	600 mg

Dacă o doză planificată de Entrectinib este omisă, pacienții pot compensa doza, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată în termen de 12 ore.

Dacă pacientul prezintă vărsături imediat după administrarea unei doze de Entrectinib, pacienții pot repeta doza.

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate, deoarece conținutul capsulei este foarte amar.

Entrectinib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar nu trebuie administrat cu grapefruit sau suc de grapefruit.

V. Modificările dozei:

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o întrerupere temporară, o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Entrectinib, în cazul unor reacții adverse specificate sau în funcție de evaluarea siguranței sau tolerabilității pacientului efectuată de către medicul prescriptor.

La adulți, doza de Entrectinib poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 2). Tratamentul cu Entrectinib trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera o doză de 200 mg o dată pe zi.

Tabelul 2. Schema de reducere a dozelor la pacienții adulți:

Programul de reducere a dozelor	Nivelul dozei
Doza recomandată	600 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	400 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg o dată pe zi

La pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani sau mai mare, doza de Entrectinib poate fi redusă de până la 2 ori, în funcție de tolerabilitate (vezi Tabelul 3). În cazul unor pacienți, este necesar un program intermitent de dozare pentru a ajunge la doza totală săptămânală pediatrică redusă, recomandată. Tratamentul cu Rozlytrek trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera cea mai mică doză redusă.

Tabelul 3. Programul de reducere a dozelor la pacienții copii și adolescenți:

Acțiune	SC de 1,11 m ² la 1,50 m ² (o dată/zi)	SC ≥ 1,51 m ² (o dată/zi)
Doza recomandată	400 mg	600 mg
Prima reducere a dozei	300 mg	400 mg
A doua reducere a dozei	200 mg, timp de 5 zile în fiecare săptămână*	200 mg
*5 zile în fiecare săptămână: Luni, Miercuri, Vineri, Sâmbătă și Duminică		

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări cognitive

În studiile clinice cu Entrectinib au fost raportate tulburări cognitive, inclusiv confuzie, modificări ale stării mentale, afectarea memoriei și halucinații.

Pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani au prezentat o incidență mai mare a acestor evenimente decât pacienții tineri.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale modificărilor cognitive.

În funcție de gravitatea tulburărilor cognitive, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul survenirii unor modificări cognitive în tratamentul cu Entrectinib.

Pacienții trebuie instruiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor, dacă ei prezintă tulburări cognitive.

Hiperuricemie

Hiperuricemia s-a observat la pacienți tratați cu entrectinib.

Nivelurile acidului uric seric trebuie să fie evaluate anterior inițierii tratamentului cu Entrectinib și periodic, în timpul tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele hiperuricemiei.

Tratamentul cu medicamente care scad nivelul uraților trebuie inițiat după cum este indicat clinic, iar administrarea Entrectinib trebuie întreruptă pentru depistarea semnelor și simptomelor de hiperuricemie. Doza de Entrectinib trebuie modificată în funcție de gravitate, conform RCP.

Insuficiență cardiacă congestivă

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost raportată la mai puțin de 5% dintre pacienții din studiile clinice cu Entrectinib.

Pentru pacienții care prezintă simptome sau cu factori de risc cunoscuți ai ICC, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Entrectinib. Pacienții care primesc tratament cu Entrectinib trebuie monitorizați cu atenție, iar cei cu semne clinice și simptome de ICC, inclusiv dispnee sau edem, trebuie evaluați și tratați conform indicațiilor clinice.

În funcție de severitatea ICC, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat conform RCP.

Prelungirea intervalului QTc

Prelungirea intervalului QT s-a observat la pacienții tratați cu Entrectinib în studiile clinice. Utilizarea de Entrectinib trebuie evitată la pacienții care au, la inițierea tratamentului, un interval QT mai mare de 450 ms, la pacienții cu sindrom congenital de interval QT prelungit și la pacienții care iau medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT.

Dacă este posibil, administrarea Entrectinib trebuie evitată la pacienții cu dezechilibre electrolitice sau afecțiuni cardiace semnificative, inclusiv infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă congestivă, angină instabilă și bradiaritmie. Dacă în opinia medicului curant, beneficiile potențiale ale Entrectinib la un pacient cu oricare dintre aceste afecțiuni depășesc riscurile potențiale, trebuie efectuată o monitorizare suplimentară și luată în considerare o consultație de specialitate.

Se recomandă evaluarea EKG și a electroliților la inițierea tratamentului și după 1 lună de la începerea tratamentului cu Entrectinib.

De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a EKG-urilor și electroliților, așa cum este indicat clinic, pe perioada tratamentului cu Entrectinib.

În funcție de severitatea prelungirii intervalului QTc, tratamentul cu Entrectinib trebuie modificat conform RCP.

Interacțiuni cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a Entrectinib cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A crește concentrațiile plasmatiche de entrectinib, care ar putea crește frecvența sau severitatea reacțiilor adverse.

La adulți, în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, utilizarea inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A cu Entrectinib trebuie limitată la 14 zile și doza de Entrectinib trebuie redusă după cum urmează:

- 100 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A
- 200 mg o dată pe zi în cazul administrării concomitente cu inhibitorii moderați ai CYP3A.

După întreruperea administrării concomitente a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A, doza de Entrectinib administrată anterior inițierii tratamentului cu inhibitorul puternic sau moderat al CYP3A poate fi reluată. Poate fi necesară o perioadă de eliminare pentru inhibitorii CYP3A4 cu un timp de înjumătățire îndelungat.

În timpul tratamentului cu Entrectinib, trebuie evitat consumul de grapefruit și de produse pe bază de grapefruit.

Administrarea concomitentă a Entrectinib cu un inductor puternic sau moderat al CYP3A sau P-gp scade concentrațiile plasmatice de entrectinib, care poate reduce eficacitatea Entrectinib, iar aceasta trebuie evitată.

Intoleranță la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbția glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Entrectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică asociată ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) sau severă (Child-Pugh C). Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie să fie atent monitorizați pentru insuficiență hepatică și reacții adverse.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

27. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 409 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 410, cod (L01EX18): DCI AVAPRITINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 410, cod (L01EX18): DCI AVAPRITINIBUM

I. Indicații: GIST (face obiectul unui contract cost volum)

Avapritinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 193 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat de GIST nerezecabil sau metastatic cu o mutație D842V în gena PDGFR α .
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutație D842V în gena PDGFR α .
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza inițială recomandată de avapritinib este de 300 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar. Comprimatele trebuie luate pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau la cel puțin 2 ore după masă. Pacienții trebuie să înghită comprimatul(ele) întreg(i), cu un pahar cu apă.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 300 mg pe cale orală o dată pe zi până la 100 mg pe cale orală o dată pe zi.

Dacă se omite o doză de avapritinib, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore.

Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată.

Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinib, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată.

V. Modificările dozei:

Poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului, cu sau fără reducerea dozei, pentru gestionarea reacțiilor adverse, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.

Doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și tolerabilitate.

Reduceri și modificări dozei recomandate, pentru reacții adverse, sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Reduceri ale dozei recomandate de Avapritinib pentru reacții adverse:

Reducerea dozei	GIST (doza inițială de 300 mg)
Prima	200 mg o dată pe zi
A doua	100 mg o dată pe zi

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii

Avapritinib a fost asociat cu o incidență crescută a reacțiilor adverse hemoragice, incluzând reacții adverse grave și severe, cum sunt hemoragia gastrointestinală și hemoragiile intracraniene la pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată.

Reacțiile adverse hemoragice gastrointestinale au fost reacțiile adverse hemoragice cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu avapritinib pentru pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată, apărând și hemoragii hepatice și tumorale.

Supravegherea de rutină a reacțiilor adverse hemoragice trebuie să includă examenul fizic. Hemoleucograma completă, incluzând trombocitele și parametrii de coagulare trebuie monitorizați, în special la pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerare și la cei tratați cu anticoagulante (de exemplu, warfarină și fenprocumonă) sau alte medicamente concomitente care cresc riscul de sângerare.

Hemoragii intracraniene

S-au raportat reacții adverse grave de hemoragie intracraniană la pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate cărora li s-a administrat avapritinib. Mecanismul exact nu este cunoscut. Nu există experiență din studii clinice privind utilizarea avapritinibului la pacienți cu metastaze cerebrale. Înainte de inițierea avapritinibului, riscul de hemoragie intracraniană trebuie evaluat cu atenție la pacienții cu risc crescut, incluzându-i pe cei cu trombocitopenie, anevrism vascular sau antecedente de hemoragie intracraniană sau accident cerebral vascular în anul anterior. Pacienții care prezintă semne și simptome neurologice relevante clinic (de exemplu, dureri de cap puternice, probleme de vedere, somnolență și/sau slăbiciune focală) în timpul tratamentului cu avapritinib trebuie să oprească administrarea avapritinibului și să-și informeze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Scanarea cerebrală prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) poate fi efectuată la latitudinea medicului, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.

Pentru pacienții cu hemoragie intracraniană observată în timpul tratamentului cu avapritinib, indiferent de gradul de severitate, administrarea avapritinibului trebuie întreruptă definitiv.

Efecte cognitive

Pot apărea efecte cognitive cum sunt afectarea memoriei, tulburări cognitive, stare de confuzie și encefalopatie la pacienții cărora li se administrează avapritinib. Mecanismul efectelor cognitive nu este cunoscut.

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați din punct de vedere clinic cu privire la semnele și simptomele unor evenimente cognitive, cum sunt pierderea memoriei, confuzia și/sau dificultățile de funcționare cognitivă noi sau crescute. Pacienții trebuie să-și anunțe imediat profesionistul din domeniul sănătății dacă manifestă simptome cognitive noi sau agravate.

Pentru pacienții cu efecte cognitive observate asociate tratamentului cu avapritinib, trebuie să se reducă dozele conform RCP.

În studiile clinice, reducerea dozei sau întreruperea administrării au ameliorat efectele cognitive de grad ≥ 2 comparativ cu absența acțiunii.

Retenția de lichide

Au fost raportate cazuri de retenție a lichidelor, inclusiv cazuri grave de edem localizat (edem facial, periorbital, periferic și/sau efuziune pleurală sau edeme generalizate cu o categorie de frecvență de cel puțin frecvente, la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate care au luat avapritinib.

Alte edeme localizate (edem laringian și/sau efuziune pericardică) au fost raportate mai puțin frecvent. Prin urmare, se recomandă ca pacienții să fie evaluați din punct de vedere al acestor reacții adverse, incluzând evaluarea regulată a greutății și simptomelor respiratorii. O creștere neașteptată în greutate sau simptomele respiratorii care indică retenția de lichide trebuie investigate atent și trebuie luate măsuri de îngrijire de susținere și terapeutice adecvate, cum sunt diureticele. Pentru pacienții care se prezintă cu ascită, se recomandă evaluarea etiologiei ascitei.

Prelungirea intervalului QT

S-a observat prelungirea intervalului QT la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate tratați cu avapritinib în studii clinice.

Prelungirea intervalului QT poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfulor.

Avapritinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT sau cu risc de prelungire a intervalului QT (de exemplu, din cauza medicamentelor concomitente, a bolilor cardiace preexistente și/sau a tulburărilor electrolitice).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului crescut de reacții adverse, inclusiv prelungirea intervalului QT și aritmii asociate. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4, se vor modifica dozele conform RCP.

Trebuie luate în considerare evaluări ale intervalului QT prin electrocardiogramă (ECG) dacă avapritinibul este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

Inhibitori și inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate crește concentrația plasmatică de avapritinib.

Administrarea concomitentă cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate scădea concentrația plasmatică de avapritinib.

Reacție de fotosensibilitate

Trebuie evitată sau redusă la minim expunerea la lumina directă a soarelui din cauza riscului de fototoxicitate asociată cu avapritinibul. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri cum sunt îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearanceul creatininei (CLCr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault].

Avapritinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CLCr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLCr < 15 ml/min), prin urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi recomandată.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) > LSN sau bilirubina totală mai mare de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST) și insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice AST).

Avapritinibul nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, prin urmare, utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu poate fi recomandată.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 410 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 411, cod (L01EX19): DCI RIPRETINIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 411, cod (L01EX19): DCI RIPRETINIBUM

I. Indicații: GIST (face obiectul unui contract cost volum)

Ripretinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) în stadiu avansat, care au făcut tratament anterior cu trei sau mai mulți inhibitori de kinaze, inclusiv cu imatinib.

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu diagnostic de GIST în stadiu avansat, care au progresat în urma tratamentului cu imatinib, sunitinib și regorafenib sau care au intoleranță la oricare dintre aceste tratamente.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 150 mg ripretinib (trei comprimate de 50 mg), administrată o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie luate în fiecare zi la aceeași oră, cu sau fără alimente. Medicii prescriptori trebuie să instruiască pacienții să înghită comprimatele întregi și să nu le mestece, divizeze sau sfărâme. Pacienții nu trebuie să ingereze comprimatele dacă acestea sunt sparte, crăpate sau dacă nu sunt intacte, deoarece efectele potențiale ale acestor modificări nu au fost evaluate.

Dacă pacientul uită să ia o doză de Ripretinib în decurs de 8 ore de la momentul administrării obișnuite, acesta trebuie instruit să o ia cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la momentul programat obișnuit.

Dacă pacientul uită o doză cu mai mult de 8 ore față de ora la care este luată de obicei, acesta trebuie instruit să nu ia doza omisă și doar să reia schema terapeutică obișnuită cu administrare în ziua următoare.

În cazul în care apar vărsături după administrarea Ripretinib, pacientul nu trebuie să ia o doză de substituție și trebuie să reia schema terapeutică în ziua următoare, la ora obișnuită.

V. Modificările dozei:

Pot fi necesare întreruperi ale administrării dozei sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală.

Doza redusă recomandată în caz de reacții adverse este de 100 mg, administrată oral, o dată pe zi. Tratamentul cu Ripretinib trebuie oprit definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 100 mg administrată o dată pe zi pe cale orală.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (SEPP)

SEPP a apărut la pacienții tratați cu ripretinib. În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib. Tratamentul cu ripretinib nu trebuie inițiat decât dacă tensiunea arterială este reglată în mod corespunzător. Tensiunea arterială trebuie monitorizată, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

În funcție de severitate, administrarea ripretinibului trebuie întreruptă și apoi reluată la aceeași doză sau la doză redusă sau tratamentul trebuie oprit definitiv.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă (inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență ventriculară stângă acută și disfuncție diastolică) a fost observată în asociere cu utilizarea de ripretinib.

Fracția de ejeție trebuie evaluată prin ecocardiogramă sau scanare cu interval de achiziție multiplu (MUGA) înainte de inițierea tratamentului cu ripretinib, precum și în timpul tratamentului, în funcție de indicațiile clinice.

Administrarea de ripretinib trebuie oprită definitiv în caz de disfuncție sistolică a ventriculului stâng de gradul 3 sau 4.

Siguranța ripretinibului nu a fost evaluată la pacienți cu o fracție de ejeție ventriculară stângă la momentul inițial sub 50%.

Malignități cutanate

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCS) și melanomul au fost raportate la pacienții tratați cu ripretinib.

La inițierea tratamentului cu ripretinib și în mod regulat în timpul tratamentului, trebuie efectuate evaluări dermatologice.

Leziunile cutanate suspecte trebuie tratate prin rezecție și evaluare dermatologică.

Tratamentul cu ripretinib trebuie continuat la aceeași doză.

Complicații ale cicatrizării plăgilor

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru a evalua efectul ripretinibului asupra cicatrizării plăgilor. Pot apărea complicații care afectează cicatrizarea plăgilor la pacienții tratați cu medicamente care inhibă calea de semnalizare a factorului de creștere endotelial vascular (FCEV). Prin urmare, ripretinibul are potențialul de a afecta negativ procesul de cicatrizare a plăgilor.

Tratamentul cu ripretinib trebuie întrerupt cu cel puțin 3 zile înainte de și după operații chirurgicale minore și cu cel puțin 5 zile înainte de și după operații chirurgicale majore.

Ulterior, după operația chirurgicală, tratamentul cu ripretinib poate fi reluat, în funcție de evaluarea clinică a cicatrizării adecvate a plăgii.

Fototoxicitate

Ripretinibul prezintă un potențial de fototoxicitate.

Se recomandă ca pacienților să li se sugereze să evite sau să reducă la minimum expunerea la lumina directă a soarelui, la lămpi solare și la alte surse de radiații ultraviolete, din cauza riscului de fototoxicitate asociat cu utilizarea de ripretinib. Pacienții trebuie instruiți să folosească măsuri precum îmbrăcăminte de protecție (mâneci lungi și pălărie) și creme cu protecție solară cu factor de protecție mare.

Inhibitori și inductori ai CYP3A

Ripretinibul este un substrat al CYP3A.

Administrarea concomitentă a ripretinibului cu inhibitorul puternic al CYP3A și al glicoproteinei P (gp-P) itraconazol a determinat creșterea expunerii plasmatice la ripretinib.

Se recomandă precauție la administrarea ripretinibului concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A și ai P-gp.

Administrarea concomitentă a ripretinibului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a determinat scăderea expunerii plasmatice la ripretinib. Prin urmare, trebuie evitată administrarea cronică de inductori puternici sau moderați ai CYP3A concomitent cu ripretinib.

Intoleranță la lactoză

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

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe relevante clinic între pacienții vârstnici (cu vârsta > 65 de ani) și cei mai tineri (cu vârsta ≤ 65 și ≥ 18 ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Sunt disponibile doar date clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă [clearance-ul creatininei (Clcr) <30 ml/min].

Nu s-a stabilit o doză recomandată de Ripretinib la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu s-a stabilit o doză recomandată de Ripretinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

29. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 411 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 412, cod (L01FX18): DCI AMIVANTAMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 412, cod (L01FX18): DCI AMIVANTAMABUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Amivantamabum în monoterapie, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (receptorilor factorului de creștere epidermică), după eșecul terapiei pe bază de platină.

II. Criterii de includere:

- Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu inserție EGFR Exon 20 - înaintea inițierii tratamentului cu Amivantamab, trebuie determinată existența mutației RFCE în eșantioanele de țesut tumoral (sau plasmatic) utilizând o metodă de testare validată. Testarea poate fi efectuată în orice moment de la diagnosticul inițial până la inițierea tratamentului.
- Progresie în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.
- ECOG 0-1.

III. Criterii de excludere:

- Absența inserției EGFR Exon 20.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Amivantamab este destinat administrării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu soluție injectabilă sterilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Amivantamab trebuie administrat cu un filtru inclus în linia de perfuzie.

Dozele recomandate de Amivantamab în monoterapie sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Doză recomandată de Amivantamab la fiecare 2 săptămâni:

Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial ^a	Doza de Amivantamab	Schemă	Număr de flacoane
Mai mică de 80 kg	1050 mg	Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 • Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 • Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1 La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	3
Mai mare sau egală cu 80 kg	1400 mg	Săptămânal (în total 4 doze) – săptămânile 1 până la 4 • Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 • Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1 La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	4

^a Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale.

Dacă se omite o doză planificată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată în consecință, menținând intervalul de tratament.

Amivantamab trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie (RALP-uri), dacă apar.

V. Modificările dozei:

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad ≤ 1 sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă.

Dacă o întrerupere durează mai mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2. Recomandări privind modificarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse:

Doza la care au apărut reacțiile adverse	Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doză după a treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse
1050 mg	700 mg	350 mg	Se oprește tratamentul cu Amivantamab
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie

Perfuzia trebuie întreruptă la primul semn de RALP.

Tratamente suplimentare de susținere a funcțiilor vitale (de exemplu, glucocorticoizi, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice.

Gradul 1-3 (ușor-sever): După recuperarea simptomelor, se reia perfuzia cu 50% din viteza anterioară. Dacă nu există alte simptome, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de viteza de perfuzare recomandată (vezi RCP). Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză [inclusiv dexametazonă (20 mg) sau echivalent].

Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Amivantamab.

Reacții cutanate și unghiale

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 1-2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, pentru erupția cutanată persistentă de gradul 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi Tabelul 2).

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Amivantamab până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale $\leq$ grad 2, tratamentul cu Amivantamab trebuie reluat cu o doză redusă.

Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Amivantamab trebuie întrerupt permanent.

Boala pulmonară interstițială

Tratamentul cu Amivantamab trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită).

Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Amivantamab trebuie oprit permanent.

Medicația concomitentă recomandată

Înainte de perfuzie (săptămâna 1, zilele 1 și 2), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri (vezi Tabelul 3). Pentru dozele ulterioare, este necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice.

După o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei, trebuie reluată de asemenea administrarea de glucocorticoizi.

Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

Tabelul 3. Schema de administrare a premedicației:

Medicație prealabilă	Doză recomandată	Cale de administrare	Interval de dozare înainte de administrarea Amivantamab
Antihistaminic*	Difenhidramină (25 până 50 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Antipiretic*	Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1000 mg)	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Glucocorticoid‡	Dexametazonă (20 mg) sau echivalent	Intravenoasă	60 până la 120 de minute
Glucocorticoid+	Dexametazonă (10 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute
* Necesari la toate dozele.			
‡ Necesari la doza inițială (săptămâna 1, ziua 1) sau la următoarea doză ulterioară în cazul unei RALP.			
+ Necesari la a doua doză (săptămâna 1, ziua 2); opțional pentru dozele ulterioare.			

Vitezele de perfuzare

După diluare, perfuzia trebuie administrată intravenos la vitezele de perfuzare prezentate în Tabelul 4 de mai jos.

Din cauza frecvenței RALP-urilor la prima doză, amivantamab trebuie perfuzat în vena periferică în săptămâna 1 și în săptămâna 2; perfuzia cu o linie centrală poate fi administrată în săptămânile următoare, când riscul de RALP este mai mic. Se recomandă ca prima doză să fie preparată cât mai aproape posibil de administrare, pentru a maximiza probabilitatea terminării perfuziei în cazul unei RALP.

Tabelul 4. Vitezele de perfuzare pentru administrarea Amivantamab la fiecare 2 săptămâni:

Greutate corporală mai mică de 80 kg			
Săptămână	Doză (per pungă de 250 ml)	Viteza de perfuzare inițială	Viteza de perfuzare ulterioară [†]
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 2	1050 mg	85 ml/h	
Săptămânile ulterioare [*]	1050 mg	125 ml/h	
Greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg			
Săptămână	Doză (per pungă de 250 ml)	Viteza de perfuzare inițială	Viteza de perfuzare ulterioară [†]
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Săptămâna 2	1400 mg	65 ml/h	
Săptămâna 3	1400 mg	85 ml/h	
Săptămânile ulterioare [*]	1400 mg	125 ml/h	

* După săptămâna 5, se administrează pacienților la fiecare 2 săptămâni.

‡ Creșteți viteza de perfuzare inițială la viteza de perfuzare ulterioară după 2 ore, în absența RALP-urilor.

Atenționări și precauții speciale

Reacții adverse legate de perfuzie

Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut frecvent la pacienții tratați cu amivantamab.

Înainte de perfuzia inițială (Săptămâna 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri.

Pentru dozele ulterioare, trebuie administrate antihistaminice și antipiretice.

Perfuzia inițială trebuie administrată în doze divizate în Săptămâna 1, Ziua 1 și 2.

Pacienții trebuie tratați în unități medicale adecvate abordului terapeutic al RALP.

Perfuziile trebuie întrerupte la primul semn de RALP-uri de orice severitate, iar medicamentele administrate după perfuzie trebuie administrate conform indicațiilor clinice.

După remisiunea simptomelor, perfuzia trebuie reluată la 50% din viteza anterioară.

În cazul RALP-urilor recurente de grad 3 sau grad 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent.

Boala pulmonară interstițială

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au fost raportate boli pulmonare interstițiale (BPI) sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită).

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Dacă apar simptome, tratamentul cu Amivantamab trebuie întrerupt până la evaluarea acestor simptome.

Trebuie evaluată BPI suspectată sau reacțiile adverse asemănătoare BPI și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Amivantamab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu BPI confirmată sau reacții adverse asemănătoare BPI.

Reacții cutanate și unghiale

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut erupții cutanate (inclusiv dermatită acneiformă), prurit și xerodermie.

Pacienții trebuie instruiți să limiteze expunerea la soare în timpul și timp de 2 luni după tratamentul cu Amivantamab. Se recomandă echipament de protecție și utilizarea de creme cu factor protecție solară cu spectru larg UVA/UVB. Crema emolientă fără alcool este recomandată pentru zonele uscate. Trebuie avută în vedere o abordare profilactică pentru prevenirea erupțiilor cutanate.

Dacă apar reacții cutanate, trebuie administrați corticosteroizi topici și antibiotice topice și/sau orale.

În cazul evenimentelor de grad 3 sau al celor slab tolerate de grad 2, trebuie administrate, de asemenea, antibiotice sistemice și corticosteroizi cu administrare orală.

Pacienții care prezintă erupții cutanate severe care au un aspect sau o distribuție atipică sau care nu prezintă o ameliorare în decurs de 2 săptămâni trebuie să se adreseze imediat unui dermatolog. Amivantamab trebuie redus, întrerupt sau întrerupt permanent în funcție de severitate.

S-a raportat apariția necrolizei epidermice toxice (NET). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă se confirmă NET.

Tulburări oculare

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită. Pacienții care prezintă agravarea simptomelor oculare trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog și trebuie să întrerupă utilizarea lentilelor de contact până la evaluarea simptomelor.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență renală.

Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece amivantamabul nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece amivantamab nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală.”

30. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 412 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 413, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 413, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM

I. Indicații: Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, *se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați cu CHC avansat sau nerezecabil, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic noninvaziv al CHC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză.
- Pacienții cu CHC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale sau pacienții care au contraindicații operatorii sau pacienții cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală.
- Fără terapie anterioară pentru CHC avansat sau nerezecabil.
- CHC BCLC stadiul B (care nu este eligibil pentru terapie loco-regională) sau stadiul C.
- Scor CHILD-PUGH A.
- Pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HVB (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic.
- ECOG 0-1.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC – criteriu de excludere doar pentru pacienții diagnosticați histologic, care nu se încadrează în criteriile AASLD de diagnostic non-invaziv.
- Tromboză de ram major de venă portă.
- Metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă.
- Ascita moderată sau severă.
- Istoric de encefalopatie hepatică.
- Coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament.
- Coinfecția cu VHB și VHD.

Nota: Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: scor Child-Pugh B sau C, tromboză de venă portă, transplant hepatic, hipertensiune arterială necontrolată, metastaze cerebrale prezente sau în istoric, compresie medulară, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și C sau B și D, hemoragie gastrointestinală (GI) activă sau documentată anterior în interval de 12 luni, ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni, encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de începerea tratamentului, tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate

anterior. În absența datelor, Tremelimumabum trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului potențial beneficiu/risc la nivel individual.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată de Tremelimumabum este de 300 mg ca doză unică administrată în asociere cu Durvalumabum 1500 mg în Ciclul 1/Ziua 1, urmată de Durvalumabum 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.

Tremelimumabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Când Tremelimumabum este administrat în asociere cu Durvalumabum, se administrează ca perfuzie intravenoasă separată înainte de Durvalumabum, în aceeași zi. A se vedea RCP pentru informații despre administrarea Durvalumabum.

V. Modificările dozei:

Pacienților cu CHC și greutate corporală de 40 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Tremelimumabum 4 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 40 kg.

Pentru Durvalumabum, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 30 kg.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei în timpul tratamentului cu Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.

Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

Reacții asociate administrării perfuziei

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor asociate administrării perfuziei.

Au fost raportate reacții severe asociate perfuziei la pacienții cărora li s-a administrat Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.

Atenționări și precauții speciale

Siguranța administrării Tremelimumabum 300 mg ca doză unică în asociere cu Durvalumabum se bazează pe datele cumulate de la 462 de pacienți cu CHC (grup CHC) din studiul HIMALAYA și un alt studiu la pacienți cu CHC, studiul 22.

Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost erupții cutanate tranzitorii (32,5%), prurit (25,5%), diaree (25,3%), dureri abdominale (19,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (18,0%), pirexie (13,9%), hipotiroidism (13,0%), tuse/tuse productivă (10,8%) și edem periferic (10,4%).

Cele mai frecvente (> 3%) reacții adverse (NCI CTCAE de Grad ≥ 3) au fost valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (8,9%), lipazemie crescută (7,1%), amilazemie crescută (4,3%), și diaree (3,9%).

Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse grave au fost colită (2,6%), diaree (2,4%) și pneumonie (2,2%). Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 6,5% dintre pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost hepatita (1,5%) și valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (1,3%).

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Tremelimumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală.”

31. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 413 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 414, cod (L01XK52): DCI COMBINAȚII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM) cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 414, cod (L01XK52): DCI COMBINAȚII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM)

I. Indicații: Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Combinația Niraparibum + Abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon este indicată în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie.

II. Criterii de includere:

- Pacienți adulți diagnosticați cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC), care nu au indicație clinică de chimioterapie
- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Orhiectomie anterioară și/sau terapie continuă de deprivare androgenică și nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau <1,7 nmol/l)
- Progresie mCRPC, definită astfel:
 - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice) utilizând o metodă de testare validată
- ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Absența mutațiilor germinale și/sau somatice BRCA ½
- Insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- Combinația Niraparibum + Abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicată pentru administrare concomitentă cu Ra-223
- Antecedente personale sau diagnostic actual de sindrom mielodisplazic (MDS)/leucemie mieloidă acută (LAM)
- Pacienți cu boală cardiacă semnificativă clinic, evidențiată prin infarct miocardic, evenimente trombotice arteriale și venoase în ultimele șase luni, angină pectorală severă sau instabilă sau insuficiență cardiacă de clasa NYHA II până la IV sau valori ale fracției de ejeție cardiacă < 50%.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată de inițiere a terapiei cu Niraparibum + Abirateronum este 200 mg/1000 mg (două comprimate de niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg), administrată ca doză unică zilnică, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie administrate ca doză unică, o dată pe zi.

Niraparibum + Abirateronum trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, cu cel puțin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masă. Pentru absorbția optimă, comprimatele de Niraparibum + Abirateronum trebuie înghițite întregi, cu apă, nu trebuie sparte, sfărâmate sau mestecate.

În caz de reducere a dozei este disponibil comprimatul de 50 mg/500 mg.

Niraparibum + Abirateronum se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon.

Dacă este omisă o doză, fie de Niraparibum + Abirateronum, fie de prednison sau prednisolon, aceasta trebuie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, cu revenire la schema normală de administrare în ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

V. Modificările dozei:

Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse non-hematologice de grad ≥ 3 , trebuie întrerupt tratamentul și instituită o abordare medicală corespunzătoare.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum nu trebuie reinițiat până când simptomele de toxicitate nu sunt rezolvate până la gradul 1 sau până la nivelul de la momentul inițial.

Reacții adverse hematologice

Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse de grad ≥ 3 sau toxicitate hematologică intolerabilă, tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie mai degrabă oprit decât întrerupt și trebuie luată în considerare o abordare de susținere.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă toxicitatea hematologică nu a revenit la niveluri acceptabile în primele 28 de zile de la întreruperea administrării dozei.

Tratamentul ulterior cu Niraparibum + Abirateronum se poate relua numai când toxicitatea cauzată de trombocitopenie și neutropenie este ameliorată până la gradul 1 sau rezolvată până la nivelul de la momentul inițial.

Tratamentul poate fi reluat cu Niraparibum + Abirateronum într-o concentrație mai mică 50mg/500mg (2comprimate).

În cazul anemiei de grad ≥ 3 , trebuie întrerupt tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum și adoptată o abordare de susținere până la recuperarea până la grad ≤ 2 . Dacă anemia persistă, pe baza raționamentului clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (două comprimate de 50mg/500mg).

Hepatotoxicitate

Pentru pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate de grad ≥ 3 [creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) de peste cinci ori limita superioară a valorilor normale (LSN)], tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie întrerupt și funcția hepatică atent monitorizată.

Tratamentul poate fi reinițiat numai după revenirea valorilor funcției hepatice la valorile inițiale ale pacientului și cu o valoare redusă a dozei, un comprimat de Niraparibum + Abirateronum în concentrație standard (echivalent cu niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg).

La pacienții la care tratamentul a fost reinițiat, valorile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate la interval de cel puțin două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit dacă apare hepatotoxicitate la doza redusă de 100 mg/500 mg zilnic (1 comprimat).

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă pacientul dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) în timpul tratamentului.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum se oprește definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de peste 3 ori LSN și a bilirubinemiei de peste 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.

Monitorizare recomandată

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, săptămânal în prima lună, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizare lunară în primul an și apoi la interval de două luni pentru restul tratamentului, pentru a monitoriza modificările semnificative clinic oricărui parametru hematologic.

Valorile serice ale aminotransferazei și bilirubinemiei totale trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și ulterior lunar în primul an, iar ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

După întreruperea dozei, când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate), funcția hepatică trebuie monitorizată la interval de două săptămâni, timp de șase săptămâni, din cauza riscului de expunere crescută la abirateronă, înainte de a reveni la monitorizarea regulată.

Potasemia trebuie monitorizată lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

Tensiunea arterială trebuie monitorizată săptămânal în primele două luni, lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

La pacienții cu hipopotasemie preexistentă sau care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum, se ia în considerare menținerea potasemiei la valori $\geq 4,0$ mM.

Atenționări și precauții speciale

Reacții adverse hematologice

La pacienții cărora li s-a administrat Niraparibum + Abirateronum au fost raportate reacții adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie).

Se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizarea lunară în primul an și ulterior lunar pentru perioada de tratament rămasă, pentru monitorizarea modificărilor clinice semnificative ale oricărui parametru hematologic pe parcursul tratamentului. Pe baza valorilor de laborator individuale, poate fi necesară monitorizarea săptămânală în timpul celei de-a doua luni.

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate hematologică persistentă severă, inclusiv pancitopenie, care nu dispare în interval de 28 de zile de la întreruperea tratamentului, administrarea Niraparibum + Abirateronum trebuie oprită.

Din cauza riscului de trombocitopenie, alte medicamentele despre care este cunoscut faptul că scad numărul de trombocite trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează Niraparibum + Abirateronum.

Hipertensiune arterială

Niraparibum + Abirateronum poate provoca hipertensiune arterială, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie menținută sub control în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

Tensiunea arterială trebuie monitorizată cel puțin săptămânal în primele două luni, ulterior lunar în primul an și apoi la interval de două luni pe parcursul tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

Hipopotasemie, retenție de lichide și reacții cardiovasculare cauzate de excesul de mineralocorticoizi

Niraparibum + Abirateronum poate cauza hipopotasemie și retenție de lichide, ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17. Administrarea concomitentă de corticosteroizi inhibă secreția hormonului adrenocorticotropic (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse.

Este necesară prudență în tratamentul pacienților ale căror afecțiuni medicale preexistente pot fi compromise de hipopotasemie (de exemplu, pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă).

La pacienții care prezintă hipopotasemie asociată cu tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum s-a observat prelungirea intervalului QT. Hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și ținute sub control.

Înainte de a trata pacienții care au risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu, antecedente de insuficiență cardiacă sau evenimente cardiace, cum sunt afecțiunile cardiace ischemice), insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Retenția de lichide (creșterea greutății corporale, edeme periferice) dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate la interval de două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar, iar eventualele anomalii trebuie corectate.

Niraparibum + Abirateronum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară.

Gestionarea factorilor de risc cardiac (inclusiv hipertensiune arterială, dislipidemie și diabet zaharat) trebuie optimizată la pacienții cărora li se administrează Niraparibum + Abirateronum și acești pacienți trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă. Abirateron acetat, o componentă a Niraparibum + Abirateronum, determină creșterea concentrațiilor plasmatice de mineralocorticoizi și induce un risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Excesul de mineralocorticoizi poate cauza hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide.

Expunerea anterioară la terapia de deprivare androgenică (ADT), precum și vârsta înaintată sunt riscuri suplimentare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Dacă apare o scădere semnificativă clinic a funcției cardiace, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

Embolie pulmonară (EP)

În studiul MAGNITUDE, cazuri de EP au fost raportate cu o frecvență mai mare la pacienții tratați cu Niraparibum + Abirateronum, comparativ cu grupul control.

Pacienții cu antecedente de EP sau tromboză venoasă pot prezenta un risc mai mare de recurență a EP.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de EP.

În cazul în care apar caracteristici clinice de EP, pacienții trebuie evaluați prompt, după care trebuie instituit tratamentul adecvat.

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții cu valori serice ale ALT sau AST crescute $> 20 \times \text{LSN}$.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de > 3 ori LSN și bilirubinemie totală de > 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale de ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) oricând pe durata tratamentului.

Intoleranță la lactoză

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

Femei gravide sau care pot rămâne gravide

Femeile gravide sau care pot rămâne gravide trebuie să poarte mănuși atunci când manipulează comprimatele. Medicatia nu este destinată utilizării la femei.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, deși trebuie efectuată o monitorizare atentă a evenimentelor legate de siguranță în cazurile de insuficiență renală moderată, din cauza potențialului de expunere crescută la niraparib.

Nu există date referitoare la utilizarea Niraparibum + Abirateronum la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care fac hemodializă, Niraparibum + Abirateronum poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție din punct de vedere al funcției renale și evenimentelor adverse.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă (clasa Child-Pugh A).

Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea dozelor repetate de Niraparibum + Abirateronum, atunci când sunt administrate la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). Nu se pot da informații cu privire la ajustarea dozei.

Utilizarea Niraparibum + Abirateronum trebuie evaluată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, la care beneficiile trebuie să depășească în mod clar riscurile posibile.

Niraparibum + Abirateronum este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

32. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 414 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 415, cod (L01XM02): DCI IVOSIDENIBUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 415, cod (L01XM02): DCI IVOSIDENIBUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Ivosidenibum administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.

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

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați histopatologic cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastatic.
- Mutație IDH1 R132 folosind un test de diagnostic adecvat.
- Progresie după cel puțin 1 linie de terapie sistemică pentru boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).
- Sunt eligibili și pacienții care au primit chimioterapie sistemică adjuvantă și care au progresat în timpul terapiei sau în termen de 6 luni de la finalizarea acesteia.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației mutației IDH1 R132.
- Administrare concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 sau dabigatran.
- Sindrom QT lung congenital.
- Istoric familial de moarte subită sau aritmie ventriculară polimorfă.
- Interval QT/QTc > 500 ms, indiferent de metoda de corecție.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată este de 500 mg ivosidenib (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi. Comprimatele se iau o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să mănânce nimic timp de 2 ore înainte și până la 1 oră după administrarea comprimatelor. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă.

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, comprimatele trebuie luate cât mai curând posibil în decurs de 12 ore după doza omisă.

Nu trebuie administrate două doze în decurs de 12 ore. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Pacienții trebuie sfătuiți să evite grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului.

V. Modificările dozei:

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare

Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG). QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc) trebuie să fie mai mic de 450 ms înainte de inițierea tratamentului și, în prezența unui interval QT anormal, medicii trebuie să reevalueze cu atenție raportul beneficiu/risc al inițierii tratamentului cu ivosidenib.

În cazul în care prelungirea intervalului QTc este între 480 ms și 500 ms, inițierea tratamentului cu ivosidenib trebuie să rămână excepțională și să fie însoțită de o monitorizare atentă.

O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms.

Modificările intervalului QTc trebuie gestionate prompt conform RCP.

În caz de simptomatologie sugestivă, trebuie efectuată o ECG după cum este indicat clinic.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu ivosidenib. Dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă, pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc. Trebuie efectuată o ECG înainte de administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice (vezi RCP).

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu ivosidenib, cel puțin o dată pe săptămână în prima lună de tratament, o dată la două săptămâni în a doua lună și la fiecare vizită medicală pe durata terapiei, conform indicațiilor clinice.

Modificarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4

Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de ivosidenib trebuie redusă la 250 mg (1 comprimat x 250 mg) o dată pe zi.

Dacă inhibitorul moderat sau puternic CYP3A4 este întrerupt, trebuie crescută doza de ivosidenib la 500 mg după cel puțin 5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4.

Intoleranța la lactoză

Ivosidenib conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{eGFR} \geq 60$ până la < 90 ml/minut/1,73 m²) sau moderată ($\text{eGFR} \geq 30$ până la < 60 ml/minut/1,73 m²).

Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{eGFR} < 30$ ml/minut/1,73 m²).

Ivosidenib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C).

Ivosidenib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

33. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 415 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 416, cod (N07XX15): DCI INOTERSENUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 416, cod (N07XX15): DCI INOTERSENUM

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Inotersenum este indicat pentru tratamentul polineuropatiei în stadiul 1 sau 2 la pacienții adulți cu amiloidoză ereditară cu transtiretină (hATTR).

II. Criterii de includere în tratament

Inițierea tratamentului cu Inotersenum se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/și hematologie), prin examen clinic și de laborator.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă.

Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ înainte de tratament.

Raport proteine-creatinină în urină (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) înainte de tratament.

Rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m².

Insuficiență hepatică severă.

Siguranța și eficacitatea Inotersenum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

IV. Tratament

Doze:

Doza recomandată este de 284 mg de Inotersenum (1 seringă), administrată prin injecție subcutanată. Dozele trebuie să fie administrate o dată pe săptămână. Pentru a asigura uniformitatea schemei terapeutice, pacienților trebuie să li se spună că injecția trebuie să le fie administrată în aceeași zi, la interval de o săptămână.

Mod de administrare:

Numai pentru administrare subcutanată. Fiecare seringă preumplută este prevăzută pentru o singură utilizare.

Prima injecție administrată de pacient sau de persoana care are grijă de pacient trebuie să fie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu calificare adecvată. Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți pentru administrarea subcutanată a Inotersenum.

Locurile de injectare includ abdomenul, partea superioară a coapsei sau exteriorul părții superioare a brațului. Este important ca locurile de injectare să fie utilizate prin rotație. Dacă medicamentul este injectat în partea superioară a brațului, injecția trebuie să fie administrată de altă persoană. Trebuie să fie evitată injectarea în zona taliei și în alte locuri în care poate exista presiune sau frecare din cauza hainelor.

Inotersenum nu trebuie să fie injectat în regiuni cu piele afectată de boli sau leziuni. Trebuie să fie evitate zonele cu tatuaje și cicatrici.

Seringa preumplută trebuie să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare. Seringa preumplută trebuie să fie scoasă din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare. Sunt interzise alte metode de încălzire.

Ajustarea dozei în cazul scăderii numărului de trombocite

Inotersenum este asociat cu scăderea numărului de trombocite, care poate determina trombocitopenie. Pentru monitorizarea și ajustarea dozelor în funcție de valorile de laborator, a se vedea tabelul 1

Tabelul 1

Numărul de trombocite (x 10 ⁹ /l)	Frecvența monitorizării	Doza
> 100	O dată la 2 săptămâni	Trebuie să continue schema de administrare săptămânală a dozei.
între ≥ 75 și < 100*	O dată pe săptămână	Frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni
< 75*	De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală.	Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițierea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni.
< 50#^	De două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive, apoi monitorizare săptămânală. Trebuie luate în considerare monitorizări mai frecvente dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie.	Administrarea dozelor trebuie întreruptă până când se constată valori > 100 la 3 determinări consecutive. La reinițierea tratamentului, frecvența administrării trebuie să fie redusă la 284 mg o dată la 2 săptămâni. Trebuie luată în considerare administrarea de corticosteroizi dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari pentru hemoragie.
< 25^	Zilnic, până când se constată valori de peste 25 la 2 determinări consecutive. Apoi monitorizare de două ori pe săptămână, până când se constată valori de peste 75 la 3 determinări consecutive. Ulterior monitorizare o dată pe săptămână, până la stabilizare.	Tratamentul trebuie să fie întrerupt. Se recomandă administrarea de corticosteroizi.

* Dacă testul ulterior confirmă rezultatul testului inițial, frecvența monitorizării și doza trebuie să fie ajustate conform recomandărilor din tabel.

Factorii de risc suplimentari pentru hemoragie includ vârsta > 60 de ani, administrarea de medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare, și/sau episoade hemoragice majore în antecedente.

^ Se recomandă ferm ca, în afară de cazul în care corticosteroizii sunt contraindicați, pacientului să i se administreze terapie cu glucocorticoizi pentru a contracara scăderea numărului de trombocite. În cazul pacienților care întrerup terapia cu Inotersenum din cauza unui număr de trombocite mai mic de 25 x 10⁹/l, terapia nu trebuie să fie reluată.

Doze omise

Dacă o doză de Inotersenum este omisă, doza următoare trebuie să fie administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care următoarea doză programată ar trebui să fie administrată în următoarele două zile, caz în care doza ratată trebuie omisă cu totul, iar doza următoare să fie administrată conform planificării.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesară precauție în cazul pacienților care iau antitrombotice, antiagregante plachetare și medicamente care pot scădea numărul de trombocite, de exemplu acid acetilsalicilic, clopidogrel, warfarină, heparină, heparine cu greutate moleculară mică, inhibitori ai factorului Xa cum sunt rivaroxabanul și apixabanul și inhibitori ai trombinei, cum este dabigatran.

Este necesară precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente nefrotoxice și cu alte medicamente care pot afecta funcția renală, de exemplu sulfonamide, antagoniști ai aldosteronului, anilide, alcaloizi naturali din opiu și alte opiacee. Nu a fost efectuată o evaluare sistematică a administrării concomitente de Inotersenum cu medicamente cu potențial nefrotoxic.

Criterii de întrerupere temporare/definitive ale tratamentului

Dacă se constată valori ale numărului de trombocite $< 25 \times 10^9/l$ tratamentul cu Inotersenum trebuie întrerupt.

Dacă valoarea eGFR scade până la $> 30 \%$, în absența unei explicații alternative, trebuie să fie luată în considerare întreruperea temporară tratamentului cu Inotersenum pe perioada în care este investigată cauza.

Dacă UPCR este $\geq 2 \text{ g/g}$ (226 mg/mmol), iar valoarea este confirmată la determinări repetate, administrarea Inotersenum trebuie să fie întreruptă temporar pe perioada în care se efectuează alte evaluări pentru glomerulonefrita acută.

Administrarea Inotersenum trebuie să fie oprită definitiv dacă se confirmă glomerulonefrita acută. Dacă glomerulonefrita este exclusă, administrarea poate fi reluată, dacă este indicată clinic și după ce se constată ameliorarea funcției renale.

Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat leziuni hepatice induse de Inotersenum, tratamentul cu Inotersenum trebuie oprit definitiv.

Trebuie să fie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Inotersenum la pacienții care dezvoltă rejet de transplant hepatic în timpul tratamentului

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Numărul de trombocite, rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR), raportul proteine-creatinină în urină (UPCR) și valorile enzimelor hepatice și ale vitaminei A trebuie să fie măsurate și o eventuală sarcină trebuie exclusă înainte de instituirea tratamentului cu Inotersenum.

- Numărul de trombocite trebuie să fie monitorizat o dată la 2 săptămâni pe toată durata ciclului de tratament cu Inotersenum și timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Recomandările privind ajustarea frecvenței monitorizării și a dozei de Inotersenum sunt prezentate în **tabelul 1**

- UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate o dată la 3 luni sau mai frecvent, conform indicației clinice, în funcție de antecedentele de boală renală cronică și/sau amiloidoză renală. UPCR și eGFR trebuie să fie monitorizate timp de 8 săptămâni după întreruperea tratamentului. Pacienții cu un raport UPCR mai mare sau egal cu dublul limitei superioare a valorilor normale sau eGFR < 60 ml/min, confirmate la determinări repetate și în absența unei explicații alternative, trebuie să fie monitorizați o dată la 4 săptămâni.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu Inotersenum. Valorile enzimelor hepatice trebuie să fie măsurate o dată la 4 săptămâni după instituirea tratamentului cu Inotersenum, și ulterior o dată pe an sau mai frecvent, conform indicației clinice.
- La pacienții tratați cu Inotersenum au fost raportate cazuri de rejet al transplantului hepatic. Pacienții cu transplant hepatic anterior trebuie să fie monitorizați pentru decelarea semnelor și simptomelor de rejet de transplant în timpul tratamentului cu Inotersenum. La acești pacienți, testele funcției hepatice trebuie să fie efectuate lunar.
- Pe baza mecanismului de acțiune, se anticipează că Inotersenum va reduce valorile plasmatice ale vitaminei A (retinol) până sub limita valorilor normale.

Valorile plasmatice ale vitaminei A (retinol) mai mici decât limita inferioară a valorilor normale trebuie să fie corectate, iar orice simptom sau semn ocular de carență de vitamina A trebuie să fie rezolvat înainte de instituirea tratamentului cu Inotersenum.

Pacienții cărora li se administrează Inotersenum trebuie să ia suplimente orale cu o doză de vitamină A de aproximativ 3 000 UI pe zi, pentru a reduce riscul potențial de toxicitate oculară cauzată de carența de vitamina A.

- În primele 60 de zile de sarcină, atât valorile prea crescute, cât și valorile prea scăzute ale vitaminei A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie să fie exclusă înainte de inițierea tratamentului, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Dacă femeia intenționează să rămână gravidă, administrarea de Inotersenum și suplimente de vitamina A trebuie să fie întreruptă, iar valorile vitaminei A trebuie să fie monitorizate și să fi revenit la valorile normale înainte de tentativa de concepție.

În cazul unei sarcini neplanificate, tratamentul cu Inotersenum trebuie să fie întrerupt.

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Cel puțin la 6 luni, pacientul se va prezenta la controlul periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator).

VII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog, nefrolog sau hematolog, cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, în Centrul de expertiză în Bolile rare.

Tratamentul poate fi continuat și de către un medic primar/specialist neurolog, nefrolog, genetică medicală, interne sau hematolog dintr-o unitate sanitară aflată în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, de preferat din zona teritorială în care locuiește bolnavul.”

34. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 416 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 417, cod (L04AL02): DCI ROZANOLIXIZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 417, cod (L04AL02): DCI ROZANOLIXIZUMABUM

Miastenia gravis generalizată este o boală autoimună neuromusculară caracterizată prin slăbiciune musculară fluctuantă, determinată de anticorpi patogeni anti-receptor de acetilcolină (AChR) sau anti-MuSK.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Rozanolixizumabum este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK).

II. Criterii de includere:

- vârstă >18 ani
- diagnostic de miastenia gravis forma generalizată (gMG), clasificare MGFA II-IV
- prezenta anticorpilor anti-receptor acetilcolină (AChR) sau anticorpi antitirozin-kinaza musculara specifica (MuSK)
- un scor MG-ADL de cel puțin 3 (cu ≥ 3 puncte din simptomele non-oculare) sau QMG ≥ 11 ;
- simptome persistente în ciuda unei doze stabile de terapie convențională cu inhibitori ai acetilcolinesterazei (AChEIs), corticosteroizi și/sau terapii imunosupresoare nesteroidiene (NSISTs)

III. Criterii de excludere:

- miastenia gravis forma oculara clasificare MGFA I
- pacienți care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător
- pacienți imunizați cu vaccinuri în ultima lună
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmafereză în ultimele două săptămâni
- un nivel seric total al IgG $\leq 5,5$ g/l sau un număr absolut de neutrofile $< 1\,500$ celule/mm³

IV. Evaluare pre-terapeutică

- a. Examen clinic neurologic complet
- b. Examen clinic (și paraclinic unde este necesar) prin scalele MG-ADL sau QMG sau MG-QoL15r
- c. Analize serologice: hemoleucogramă completă, uree, creatinină, AST, ALT, CRP, IgG înainte de infuzia 1 din fiecare ciclu de tratament

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare sau neuroinflamatorii.

Un ciclu de tratament constă dintr-o doză pe săptămână timp de 6 săptămâni.

Doza săptămânală totală recomandată de Rozanolixizumabum se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului. Este posibil să fie necesare unul sau mai multe flacoane pentru a atinge volumul adecvat pentru administrare, în funcție de dimensiunea flaconului disponibil.

Greutate corporală	≥ 35 până la < 50 kg	≥ 50 până la < 70 kg	≥ 70 până la < 100 kg	≥ 100 kg
Doza săptămânală (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Doza săptămânală (ml)	2 ml*	3 ml*	4 ml*	6 ml*

* Un ml de soluție injectabilă conține 140 mg de rozanolixizumab. Fiecare flacon conține volum în exces pentru amorsarea liniei de perfuzie, vezi „Instrucțiunile de utilizare” din Prospect.

Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient, conform evaluării clinice. În programul de dezvoltare clinică, majoritatea pacienților au avut intervale fără tratament de 4-13 săptămâni între cicluri.

Doza omisa

Dacă se omite o perfuzie programată, Rozanolixizumabum poate fi administrat până la 4 zile după momentul programat. Ulterior, programul de administrare original trebuie reluat până la finalizarea ciclului de tratament.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Rozanolixizumabum se administrează **subcutanat**, de preferat, în partea din dreapta jos sau partea din stânga jos a abdomenului, sub ombilic.

În timpul administrării primului ciclu de tratament și administrării primei doze din cel de-al doilea ciclu de tratament cu Rozanolixizumabum, trebuie să fie disponibil tratament adecvat pentru reacțiile la locul injecției și reacțiile de hipersensibilitate. Astfel, pentru primele 7 doze (primele 6 din primul ciclu și prima doză din cel de al doilea ciclu), trebuie să fie disponibilă medicație pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate. Locul administrării în această perioadă poate fi cabinetul medical de neurologie, existând truse de urgență în dotarea acestora, pentru a gestiona o eventuală reacție de hipersensibilitate.

În perioada de inițiere pacientul este instruit adecvat de către profesionistul din domeniul sănătății cu privire la modul de administrare a perfuziilor subcutanate și poate fi făcută tranziția către administrarea la domiciliu.

Rozanolixizumabum poate fi administrat:

- utilizând o pompă de perfuzie (cunoscută și sub denumirea de injectomat) sau
- prin acționarea manuală a unei seringi

Rozanolixizumabum poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care are grijă de pacient, urmând Instrucțiunile de utilizare, **după o instruire adecvată de către un profesionist din domeniul sănătății cu privire la modul de administrare a perfuziilor subcutanate.**

Perfuzie utilizând o pompă

Trebuie utilizate pompe de perfuzie, seringi și seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor .

Dacă nu se utilizează o pompă programabilă, volumul din seringă trebuie ajustat la doza prescrisă înainte de administrare. Administrarea Rozanolixizumabum utilizând o pompă de perfuzie trebuie efectuată la un debit constant de până la 20 ml/oră.

Perfuzie prin acționarea manuală a unei seringi

Trebuie utilizate seringi și seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor. Înainte de administrare, volumul din seringă trebuie ajustat la doza prescrisă. Administrarea Rozanolixizumabum folosind o seringă trebuie efectuată la un debit confortabil pentru pacient. În studiile clinice, timpii de perfuzare prin acționare manuală au variat de la 1 la 30 de minute, cu un timp mediu de perfuzare de 5 minute per pacient. Acest interval de timp de perfuzie poate servi drept ghid la instruirea pacientului sau a persoanei care are grijă de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea (RFG > 45 ml/min/1,73 m²). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica Rozanolixizumabum să fie afectată de insuficiență renală.

Insuficiență hepatică. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica Rozanolixizumabum să fie afectată de insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea Rozanolixizumabum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Criza miastenica. Tratamentul cu Rozanolixizumabum la pacienții cu criză miastenică iminentă sau manifestă nu a fost studiat. Trebuie luate în considerare secvența de inițiere a terapiei între terapiile stabilite pentru criza MG și Rozanolixizumabum și potențialele interacțiuni ale acestora .

Meningită aseptică. S-au raportat cazuri de meningită aseptică (meningită aseptică indusă de medicament) în urma tratamentului cu Rozanolixizumabum. Dacă apar simptome sugestive pentru meningita aseptică (cefalee, febră, rigiditate a gâtului, greață, vărsături), trebuie efectuat un set de analize de diagnosticare și inițiat tratamentul conform standardului de îngrijire.

Infecții. Deoarece Rozanolixizumabum cauzează reducerea tranzitorie a titrurilor IgG, riscul de infecții poate crește . În total, în studiile de fază 3 referitoare la MGg, s-au raportat infecții la 45,2% din toți pacienții tratați cu Rozanolixizumabum. Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor de la ciclu la ciclu. Au fost raportate infecții grave la 4,3% din pacienți. Tratamentul cu Rozanolixizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau

nu este tratată corespunzător. În timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum, trebuie monitorizate semnele clinice și simptomele infecțiilor. Dacă apare o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Rozanolixizumabum până la remiterea infecției.

Hipersensibilitate. Pot apărea reacții la perfuzie, cum ar fi o erupție cutanată sau angioedem. În studiul clinic, acestea au fost ușoare până la moderate. Pacienții trebuie monitorizați, în timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum și timp de 15 minute după finalizarea administrării, pentru a depista orice semne și simptome clinice de reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării, perfuzia cu Rozanolixizumabum trebuie întreruptă și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare, dacă este necesar. După dispariția acesteia, administrarea poate fi reluată.

Vaccinări Imunizarea cu vaccinuri în timpul terapiei cu Rozanolixizumabum nu a fost studiată. Siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu vaccinuri nu sunt cunoscute. Toate vaccinurile trebuie administrate conform ghidurilor de imunizare și cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții aflați în tratament, vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată. Pentru toate celelalte vaccinuri, acestea trebuie să aibă loc la cel puțin 2 săptămâni după ultima perfuzie dintr-un ciclu de tratament și cu 4 săptămâni înainte de începerea următorului ciclu.

Imunogenitate. În datele cumulate privind tratamentul ciclic din programul de fază 3, după 1 ciclu de tratament cu 6 doze săptămânale de Rozanolixizumabum, 27,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi antimedicament și 10,3%) au avut anticorpi care au fost clasificați ca neutralizanți. La reluarea tratamentului, proporția de pacienți la care au apărut anticorpi antimedicament și anticorpi neutralizanți a crescut la 65% și respectiv 50%, după 5 cicluri de tratament. Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți a fost asociată cu o scădere de 24% a expunerii plasmatică generale la Rozanolixizumabum. Nu a existat un impact evident al imunogenității asupra eficacității și siguranței.

Excipienți. Acest medicament conține 29 mg de prolină în fiecare ml. Utilizarea la pacienții care suferă de hiperprolinemie trebuie efectuată doar în cazurile în care nu este disponibil un tratament alternativ. Acest medicament conține 0,3 mg de polisorbata 80 per fiecare ml. Polisorbata pot determina reacții alergice.

V. Monitorizarea tratamentului

Pot apărea reacții la perfuzie, cum ar fi o erupție cutanată sau angioedem. Pacienții trebuie monitorizați, în timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum și timp de 15 minute după finalizarea administrării, pentru a depista orice semne și simptome clinice de reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării, perfuzia cu Rozanolixizumabum trebuie întreruptă și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare, dacă este necesar. După dispariția acesteia, administrarea poate fi reluată.

Tratamentul cu Rozanolixizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător. În timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum, trebuie monitorizate semnele clinice și simptomele infecțiilor. Dacă apare o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Rozanolixizumabum până la remiterea infecției.

Deoarece Rozanolixizumabum interferează cu mecanismul de reciclare FcRn al imunoglobulinei G (IgG), se preconizează că vor scădea concentrațiile serice ale medicamentelor pe bază de IgG (de ex.,

anticorpi monoclonali și imunoglobulină intravenoasă [Ig i.v.]) și ale proteinelor de fuziune Fcpeptidică, dacă sunt administrate concomitent sau în decurs de 2 săptămâni după administrarea Rozanolixizumabum. Se recomandă inițierea acestor tratamente la 2 săptămâni după administrarea Rozanolixizumabum și monitorizarea scăderii eficacității acestor medicamente atunci când sunt administrate concomitent.

Tratamentul cu imunoglobuline i.v. sau s.c., PLEX/plasmafereza și imunoadsorbția pot reduce concentrațiile de Rozanolixizumabum.

VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:

- Infecție activă importantă din punct de vedere clinic, până la remiterea acesteia
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Lipsă de răspuns la tratament

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

- reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în ziua 43 (sfarsit de ciclu), în comparație cu valoarea la intrarea în tratament
sau
- reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în ziua 43 (sfarsit de ciclu), în comparație cu valoarea la intrarea în tratament

Intervalul de administrare a tratamentului după ciclul 1 este flexibil, cuprins între 4-13 săptămâni între cicluri, adaptat individual în funcție de evaluarea clinică.

Frecvența ciclurilor Rozanolixizumabum este ghidată de agravarea sau reapariția simptomelor (creștere MG-ADL ≥ 2 sau creștere QMG ≥ 3).

VII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat, continuat și supravegheat de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare sau neuroinflamatorii, în echipă multidisciplinară din cadrul Centrelor de expertiză în Boli neurologice rare.”

35. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 417 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 418, cod (V03AE10): DCI NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 418, cod (V03AE10): DCI NATRII ZYIRCONII CYCLOSILICAS

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):

Tratamentul hiperkaliemiei la adulți.

II. Criterii de includere:

Pacienți cu vârsta peste 18 ani, care prezintă una dintre următoarele condiții:

- hiperkaliemie acută care pune viața în pericol, **obligatoriu** în asociere cu tratamentul standard pentru îngrijirea de urgență;
- hiperkaliemie persistentă și boală cronică de rinichi stadiul G3b-G5 predializă, dacă aceștia prezintă un nivel confirmat, repetat de cel puțin 2 ori, al potasiului seric $\geq 5,5$ mmol/L sau sunt la risc de repetare a episoadelor acute;
- hiperkaliemie persistentă și boală cronică de rinichi stadiul final, în hemodializă cronică de cel puțin 3 luni, care prezintă nivel al K^+ seric $\geq 5,5$ mmol/L;
- hiperkaliemie persistentă și insuficiență cardiacă (indiferent de fracția de ejecție), dacă aceștia prezintă un nivel confirmat, repetat de cel puțin 2 ori, al potasiului seric $\geq 5,5$ mmol/L sau sunt la risc de repetare a episoadelor acute, și care, din cauza hiperkaliemiei, nu primesc doza optimă de inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau sacubitril- valsartan (ARNI) sau antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi.

III. Contraindicații și precauții de administrare:

1. Ciclosilicatul de zirconiu sodic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă și la pacienți cu vârsta sub 18 ani.
2. Precauții de administrare:
 - Pacienți cu tendința la hipokaliemie: titrarea dozei (descrișă la tratament la faza de întreținere), poate fi necesară pentru prevenirea hipokaliemiei moderate sau severe. La pacienții cu hipokaliemie severă, tratamentul cu ciclosilicat de zirconiu sodic trebuie întrerupt și pacientul reevaluat.
 - Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, mai ales în cazul în care un aport crescut de sodiu ar putea cauza retenție hidrică și decompensare, trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor de agravare ale insuficienței cardiace. Acestea pot include dispnee accentuată, edeme, și/sau creștere rapidă în greutate și trebuie tratate conform practicii clinice curente.
 - Acest medicament conține aproximativ 400 mg sodiu într-o doză de 5 g, echivalent cu 20% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat de către OMS, de 2 g sodiu pentru un adult. Se consideră că ciclosilicatul de zirconiu sodic are un conținut crescut de sodiu, de aceea trebuie precauție în special în cazul celor care necesită o dietă hiposodată.
 - Modificări ale ECG: în timpul fazei de corecție a hiperkaliemiei, poate fi observată o prelungire a intervalului QT, ca rezultat fiziologic al reducerii concentrației de potasiu seric, care trebuie monitorizat cu atenție.

- Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi opac la razele X. În cazul în care pacientul face o radiografie abdominală, trebuie avut în vedere acest lucru.
- Riscul de perforație intestinală din cauza utilizării ciclosilicat de zirconiu sodic este necunoscut în prezent. Deoarece a fost raportată perforație intestinală cauzată de liganzii de potasiu din care face parte și ciclosilicatul de zirconiu sodic, trebuie acordată atenție specială semnelor și simptomelor legate de perforația intestinală.

IV. Durata tratamentului:

1. Pentru hiperkaliemia acută durata tratamentului este de maxim 72 de ore.
2. Pentru pacienții cu hiperkaliemie cronică, după obținerea normokaliemiei în faza de corecție, utilizarea ciclosilicat de zirconiu sodic poate fi menținută în *faza de întreținere* la doza minimă eficientă pentru a preveni reapariția hiperkaliemiei. Durata tratamentului trebuie să fie individualizată, în funcție de nivelul potasiului seric determinat în dinamică și de patologia care determină hiperkaliemie.
3. Întreruperea tratamentului se poate face dacă la trei determinări separate într-un interval de 1 lună se decelează valori normale ale kaliemiei. Terapia se poate relua dacă potasiul seric crește din nou peste limita normală admisă (vezi „Criterii de includere”).

V. Tratament – doze si mod de administrare:

Faza de corecție:

Doza de ciclosilicat de zirconiu sodic recomandată pentru inițierea tratamentului este 10 g, administrată oral de trei ori pe zi. După normalizarea valorii potasiului seric trebuie urmat un tratament de întreținere.

În general, normalizarea valorii potasiului seric se obține în 24-48 de ore. Dacă pacienții sunt încă hiperkalemici după 48 de ore de tratament, același regim poate fi continuat timp de încă 24 de ore. Dacă nu se obține o valoare normală a potasiului seric după 72 ore de tratament, trebuie luate în considerare alte abordări terapeutice.

Faza de întreținere:

Atunci când valoarea normală a potasiului seric a fost obținută, trebuie stabilită doza minimă eficientă de ciclosilicat de zirconiu sodic pentru prevenirea recurenței hiperkaliemiei. Este recomandată o doză inițială de 5 g o dată pe zi, cu posibilitatea de titrare până la 10 g o dată pe zi, sau scăderea dozei la 5 g administrată din două în două zile, la nevoie, pentru menținerea valorii normale a potasiului. Pentru terapia de întreținere nu trebuie utilizată o doză mai mare de 10 g o dată pe zi.

Astfel,

Doza zilnică minimă:

- Faza de corecție – 30 g/zi timp de o zi.
- Faza de întreținere – 5 g din 2 în 2 zile.

Doza zilnică maximă:

- Faza de corecție – 30g/zi timp de 3 zile până la normalizarea valorii potasiului.
- Faza de întreținere – 10 g/ zi

Insuficiență renală: nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență renală care nu sunt sub hemodializă cronică. Pentru pacienții dializați, ciclosilicat de zirconiu sodic trebuie administrat doar în zilele fără dializă. Doza inițială recomandată este de 5 g o dată pe zi. Pentru a se

obține valoarea normală a kaliemiei (4,0-5,0 mmol/L), doza poate fi ajustată săptămânal prin creșterea sau scăderea ei în funcție de valoarea potasemiei pre-dializă după intervalul interdialitic lung ("long interdialytic interval", LIDI). Doza poate fi ajustată la intervale de câte o săptămână prin creșteri cu câte 5 g până la 15 g o dată pe zi, în zilele fără dializă. Se recomandă monitorizarea săptămânală a kaliemiei în timpul ajustării dozei; odată obținută normokaliemia, kaliemia trebuie monitorizată periodic (de exemplu, lunar sau mai frecvent, pe baza evaluării clinice incluzând modificări ale aportului de potasiu alimentar sau ale medicamentelor care afectează valoarea kaliemiei).

Insuficiență hepatică: Nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici: Nu este necesară o doză diferită și scheme de administrare speciale pentru acest grup de pacienți.

VI. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

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

- Clinic: toleranță individuală, simptome și semne de reacție alergică, simptome și semne de retenție hidrosalina;
- Paraclinic: potasiul seric trebuie monitorizat atunci când este indicat din punct de vedere clinic, inclusiv după ce sunt efectuate modificări ale tratamentului cu medicamente care influențează kaliemia (de exemplu, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau ARNI sau diuretice sau antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi), precum și după ce doza de ciclosilicat de zirconiu sodic este titrată. Frecvența de monitorizare va depinde de o varietate de factori, inclusiv alte medicamente, progresia bolii renale cronice și aportul dietetic de potasiu.

Profilul de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost hipokaliemia (4,1%), constipația (8,9%) și edemele (5,7%).

În studiile clinice, 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu ciclosilicat de zirconiu sodic au dezvoltat hipokaliemie, cu o valoare a potasiului seric mai mică de 3,5 mmol/l, care a fost corectată prin ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu ciclosilicat de zirconiu sodic.

Reacțiile asociate cu edemele, inclusiv retenția de lichide, edemele generalizate, hipervolemia, edemul localizat sau edemul periferic au fost raportate de 5,7% dintre pacienții tratați cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Aceste reacții au fost observate doar în faza de întreținere și au fost mai frecvente la pacienții tratați cu 15 g/zi. Până la 53% dintre acestea au fost gestionate prin inițierea unui diuretic sau ajustarea dozei de diuretic; restul nu au necesitat tratament.

În studiile clinice efectuate în țări cu o populație predominant asiatică, la pacienții fără dializă care au primit ciclosilicat de zirconiu sodic, constipația a apărut cu o frecvență estimată de 8,9% și a fost rezolvată cu ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra ciclosilicatului de zirconiu sodic: deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism, nu există efecte anticipate ale altor medicamente asupra acțiunii farmacologice a ciclosilicatului de zirconiu sodic.

Efectul ciclosilicatului de zirconiu sodic asupra altor medicamente: deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism și nu se leagă semnificativ de alte medicamente, efectele asupra altor medicamente sunt limitate. Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate determina creșterea

tranzitorie a pH-ului gastric prin absorbția ionilor de hidrogen și modificarea solubilității și cineticii absorbției medicamentelor administrate concomitent, cu biodisponibilitate dependentă de pH.

La administrarea ciclosilicat de zirconiu sodic concomitent cu amlodipină, clopidogrel, atorvastatină, furosemid, glipizidă, warfarină, losartan sau levotiroxină, nu au rezultat interacțiuni medicamentoase semnificative. În mod similar cu administrarea concomitentă de dabigatran cu alți modificatori ai acidității gastrice, valorile C_{max} și ASC pentru dabigatran au fost cu aproximativ 40% mai mici când a fost administrat concomitent cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Pentru niciunul dintre aceste medicamente nu este necesară ajustarea dozei sau separarea momentelor administrării. Totuși, ciclosilicatul de zirconiu sodic trebuie administrat cu 2 ore înainte de sau după administrarea orală a medicamentelor cu biodisponibilitate dependentă de pH-ul gastric.

Exemple de medicamente care trebuie administrate cu două ore înainte sau după ciclosilicatul de zirconiu sodic, pentru a evita posibilele interacțiuni cauzate de pH-ul gastric crescut sunt: azolii antifungici (ketoconazol, itraconazol și posaconazol), medicamente antiretrovirale (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir și rilpivirină) și inhibitori ai tirozin-kinazei (erlotinib, dasatinib și nilotinib), precum și tacrolimus.

Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi administrat concomitent, fără a separa momentele de administrare, cu medicamentele cu administrare orală care nu au biodisponibilitate dependentă de pH.

VII. Prescriptori:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de nefrologie, cardiologie și medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală, cu excepția bolnavilor cu insuficiență renală cronică incluși în programul național de suplere a funcției renale (hemodializă cronică) pentru care prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă.”

36. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 418 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 419, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 419, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN (LVT) în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (TPA) cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (RA) este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA), tratați anterior cu inhibarea căii RA și chimioterapie pe bază de taxani.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG 0-2
- Pacienți cu speranță de viață >6 luni
- Orhiectomie anterioară și/sau terapie continuă de deprivare androgenică și nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau $<1,7$ nmol/l)
- Status PSMA pozitiv obținut după scanare PSMA PET-CT, definit ca prezența a cel puțin unei leziuni tumorale captante, cu captarea traserului PSMA mai mare/intensă decât la nivelul unui ficat sănătos
- Pacienții trebuie să fi primit anterior minim o linie de tratament cu ARPI (Androgen Receptor Pathway Inhibitor)
- Pacienții trebuie să fi primit anterior cel puțin 1 schema de chimioterapie pe bază de taxani
- Progresie mCRPC, definită astfel:
 - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Minimum o (≥ 1) leziune metastatică la investigațiile de tomografie computerizată (CT), imagistică cu rezonanță magnetică (RMN) sau scintigrafie osoasă
- Funcție adecvată:
 - renală (creatinină serică $\leq 1.5 \times$ LSN sau Clcr ≥ 50 ml/min)
 - hematologică (leucocite (WBC) $\geq 2.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, număr absolut de neutrofile (ANC) $\geq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombocite $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobină (Hb) ≥ 9 g/dl)
 - hepatică (bilirubina totală $\leq 1.5 \times$ LSN, ALT sau AST $\leq 3.0 \times$ LSN sau $\leq 5.0 \times$ LSN la pacienții cu metastaze hepatice)

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Metastaze simptomatice instabile la nivelul sistemului nervos central
- Compresie simptomatică sau iminentă clinic/radiologic a măduvei spinării

- Afecțiuni medicale grave concomitente cum ar fi, dar fără a se limita la ICC cls. NYHA III/IV, istoric de sindrom congenital de QT prelungit, infecții necontrolate, hepatită activă B sau C, sau alte comorbidități semnificative
- Pacienți ale căror leziuni captante PSMA, care depășesc criteriile dimensionale în axa scurtă (organe ≥ 1 cm, ganglioni limfatici $\geq 2,5$ cm, oase [componenta de țesut moale] ≥ 1 cm), au captare mai mică sau egală cu captarea la nivelul unui ficat sănătos. Acești pacienți sunt considerați PSMA negativi și sunt neeligibili.

IV. Statusul PSMA și selecția pacienților

Terapia țintită PSMA va fi eficientă doar împotriva leziunilor tumorale cu o expresie suficientă a receptorului țintă (PSMA).

Modelul și intensitatea de exprimare a PSMA la nivel tumoral trebuie evaluate cu ajutorul imagisticii moleculare PSMA PET-CT (68Ga-PSMA PET, 18F-PSMA PET) utilizând trăsori aprobați la nivel european sau local de către organismele de reglementare competente (EMA, ANMDMR).

Heterogenitatea tumorală PSMA, intra- și inter-lezională, este frecventă în cancerul de prostată. De asemenea, conversia de la fenotipul PSMA-pozitiv la cel PSMA-negativ, pe parcursul bolii, este raportată în mod frecvent pentru metastazele hepatice, dar nu numai.

În acest sens, pentru a exclude existența unei fracțiuni relevante clinic de leziuni negative pentru PSMA (metastaze limfatice sau viscerale, leziuni osoase active/litice), se recomandă (ghiduri EANM, SNMMI) efectuarea unui comparator imagistic:

- Imagistică moleculară (de ex. DWI RMN sau chiar [18F]FDG-PET, dacă este disponibil) – recomandare puternică
- Convențional (de ex. CT, RMN)

Pacienții mCRPC, eligibili pentru terapia țintită PSMA, trebuie să prezinte status PSMA-pozitiv definit ca prezența a cel puțin unei leziuni metastatice PSMA-pozitive și fără leziuni PSMA negative.

Prezența *leziunilor pozitive pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trăsorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) mai mare decât cea a parenchimului hepatic într-una sau mai multe leziuni metastatice, de orice dimensiune și în orice sistem sau organ.

Prezența *leziunilor negative pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trăsorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) egală cu, sau mai scăzută decât, cea a parenchimului hepatic în:

- Orice ganglion limfatic cu ax scurt de cel puțin 2,5 cm ($\geq 2,5$ cm)
- Orice leziuni metastatice de organ (viscerală) cu ax scurt de cel puțin 1,0 cm (≥ 1 cm)
- Orice leziune osoasă metastatică cu o componentă de țesut moale de cel puțin 1,0 cm pe ax scurt (≥ 1 cm)

Pacienții cu una sau mai multe leziuni metastatice PSMA-negative care îndeplinesc oricare dintre criteriile de mai sus sunt considerați ne-eligibili.

După determinarea eligibilității, decizia privind inițierea terapiei PSMA-țintite se recomandă a fi luată de către medicul oncolog împreună cu echipa multidisciplinară (de ex. medic de medicină nucleară, radiolog, radioterapeut, fizician medical, urolog etc).

V. Doze si mod de administrare:

Instrucțiuni importante de siguranță

LUTETIUM VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie administrat doar de persoane autorizate să manipuleze medicamente radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate și după evaluarea pacientului de către un medic specializat.

Medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de agenția guvernamentală competentă (CNCAN – Comisia Națională pentru Controlul Activităților Nucleare), autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Compoziție calitativă și cantitativă

Un ml de soluție conține LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN 1 000 MBq la data și ora calibrării.

Nivelul total de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7 400 MBq (7,4 GBq) $\pm$ 10% la ora și data administrării.

Data fiind activitatea volumetrică fixă de 1 000 MBq/ml la ora și data calibrării, volumul de soluție din flacon poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml pentru a furniza nivelul necesar de radioactivitate la ora și data administrării.

Flaconul este introdus într-un recipient din plumb pentru protecție împotriva radiațiilor.

Doze

Schema recomandată de tratament cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este de 7400 MBq (7,4 GBq) administrat intravenos, la intervale de 6 săptămâni ($\pm$ 1 săptămână), până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Pacienții cărora li s-au administrat 4 doze de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN vor fi reevaluați (inclusiv PSMA PET-CT) pentru documentarea răspunsului, semnelor de boală reziduală și tolerabilitate, putând să li se administreze până la 2 doze suplimentare, în funcție de decizia medicului.

Castrarea medicală cu analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) trebuie continuată pe durata tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Absorbție

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN administrat intravenos este biodisponibil imediat și complet. Biodistribuția LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN arată absorbție primară la nivelul glandelor lacrimale, glandelor salivare, rinichilor, peretelui vezicii urinare, ficatului, intestinului subțire și intestinului gros (colon stâng și drept). Dozele absorbite estimate sunt prezentate în RCP produs.

Mod de administrare

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este o soluție injectabilă/perfuzabilă, gata de utilizare, doar pentru o singură utilizare.

Instrucțiuni pentru administrare

Doza recomandată de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi administrată intravenos sub formă de injecție, utilizând metoda administrării prin injectare cu ajutorul unei seringi, sub formă de perfuzie utilizând metoda gravitației sau sub formă de perfuzie utilizând metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Atunci când se utilizează metoda gravitației sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare, LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie perfuzat direct din recipientul original.

La administrarea unei doze reduse de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, după modificarea dozei determinată de o reacție adversă, trebuie utilizată metoda de administrare cu ajutorul unei seringi sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Când se utilizează metoda gravitației pentru a administra o doză redusă de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, doza trebuie ajustată înainte de administrare, pentru a se evita administrarea unui volum incorect de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte de administrare, cateterul intravenos utilizat exclusiv pentru administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie spălat cu ≥ 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) pentru a asigura permeabilitatea venoasă și a reduce la minimum riscul de extravazare.

Cazurile de extravazare trebuie tratate conform recomandărilor instituționale.

Pacienții trebuie sfătuiți să se hidrateze bine și să urineze frecvent înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Instrucțiuni privind modul de preparare și metodele de administrare intravenoasă a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sunt prezentate detaliat în RCP-ul produsului.

Instrucțiuni pentru externare

Pacienții care au primit un tratament cu produse radiofarmaceutice cum este LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN pot fi externați (spitalizare de zi sau spitalizare continuă) numai dacă dozele efective ce ar putea fi primite de membrii familiei și de alte persoane implicate în îngrijirea acestora, cauzate de activitatea reziduală, nu depășesc constrângerile de doză stabilite conform normelor CNCAN:

- 1 mSv pentru copii și pentru embrion/făt;
- 3 mSv pentru adulți cu vârsta de până la 60 de ani;
- 15 mSv pentru adulți cu vârsta de peste 60 de ani.

Titularul autorizației CNCAN de securitate radiologică pentru desfășurarea practicii de medicină nucleară (centrul unde are loc administrarea), prin consultarea unui expert în fizică medicală, trebuie să stabilească procedura pentru externarea pacienților cărora li s-a administrat acest produs radiofarmaceutic în scop terapeutic.

Procedura va demonstra că sunt îndeplinite constrângerile de doză prevăzute în normele de securitate radiologică emise de CNCAN și va cuprinde cel puțin următoarele:

- stabilirea nivelului pentru activitatea reziduală sau a debitului de doză măsurat la 1 m de pacient, peste care pacienții pot fi externați;
- protocolul de măsurare;
- înregistrarea măsurătorilor făcute la externare.

La externare, pacientului îi vor fi înmânate instrucțiuni scrise privind comportamentul acestuia în raport cu aparținătorii și membrii familiei și perioadele de timp pentru care aceste instrucțiuni trebuie să fie urmate.

După fiecare administrare a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pot fi avute în vedere următoarele recomandări generale pentru pacienți, împreună cu proceduri și reglementări naționale, locale și instituționale:

- Se limitează contactul apropiat (mai puțin de 1 metru) cu alte persoane timp de 2 zile sau cu copiii și femeile gravide timp de 7 zile;
- Se evită activitatea sexuală timp de 7 zile;
- Se doarme într-o altă cameră, separat de alte persoane timp de 3 zile, de copii timp de 7 zile sau de femei gravide timp de 15 zile.

Modificările dozei

Tratarea reacțiilor adverse severe sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a dozei, scăderea dozei sau oprirea permanentă a tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Dacă o amânare a tratamentului, cauzată de o reacție adversă, persistă timp de >4 săptămâni, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

Doza de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi redusă cu 20%, la o activitate radioactivă de 5900 MBq, o singură dată; doza nu trebuie crescută din nou.

Dacă un pacient prezintă în continuare reacții adverse care ar necesita o reducere suplimentară a dozei, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Justificare privind raportul individual beneficiu/risc

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să poată fi justificată de beneficiul probabil. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai redusă posibil pentru a se obține efectul terapeutic necesar.

Risc asociat expunerii la radiații

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN contribuie la expunerea generală, cumulativă pe termen lung la radiații a pacientului. Expunerea cumulativă, pe termen lung, la radiații este asociată cu un risc crescut de cancer. Trebuie redusă la minimum expunerea la radiații a pacienților, personalului medical și a altor persoane în timpul și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, conform bunelor practici instituționale de securitate radiologică, procedurilor de gestionare a pacienților și instrucțiunilor pentru pacient privind protecția radiologică ulterioară, la domiciliu.

Pregătirea pacientului

Pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide și să urineze cât mai des posibil pentru a reduce iradierea vezicii urinare, mai ales după niveluri crescute de activitate, cum ar fi terapia cu Radionuclizi (LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN). Înainte de externarea pacientului, medicul de medicină nucleară sau profesionistul din domeniul sănătății trebuie să explice măsurile preventive de protecție radiologică pe care pacientul trebuie să urmeze pentru a reduce la minimum expunerea altor persoane la radiații.

Mielosupresie

Mielosupresia a apărut frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Analizele hematologice de laborator, inclusiv hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile și număr de trombocite, trebuie efectuate înainte și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau întreruptă definitiv și pacienții trebuie tratați clinic după cum se consideră necesar, pe baza severității mielosupresiei.

Toxicitate renală

Toxicitatea renală poate apărea frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide orale și să urineze cât mai des posibil.

Analizele de laborator privind funcția renală, inclusiv creatininemie serică și Clcr calculată, trebuie efectuate înainte și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Administrarea trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv în funcție de severitatea toxicității renale.

Insuficiență renală/hepatică

Este necesară o atenție specială asupra raportului beneficiu-risc la acești pacienți, dat fiind că este posibilă o expunere crescută la radiații.

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este metabolizată hepatic sau renal.

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este eliminată, în principal, pe cale renală.

Se anticipează că expunerea (ASC) la LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN va crește proporțional cu gradul de insuficiență renală (creștere cu 20% la pacienții cu insuficiență renală ușoară comparativ cu funcție renală normală). Timpul de înjumătățire a dozei la nivel renal a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la funcție renală normală, respectiv 51 ore față de 37 ore.

Funcția renală și reacțiile adverse trebuie monitorizate frecvent la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu Clcr inițial <50 ml/minut sau boală renală în stadiu terminal.

Monitorizarea tratamentului

Analizele de laborator trebuie să fie efectuate înainte și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN. Este posibil ca dozarea să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor (vezi RCP):

- Hematologie (hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatininemie serică, clearance-ul calculat al creatininei [CLcr])
- Funcția hepatică (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină, albuminemia serică, bilirubinemie totală)

Este posibil ca dozarea tratamentului să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor. Modificările recomandate ale dozei de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la apariția reacțiilor adverse sunt furnizate în RCP (Rezumatul caracteristicilor produsului).

Un instrument util de monitorizare al tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este *urmărirea PSA* (Prostate Specific Antigen). Urmărirea valorilor PSA trebuie obținută după fiecare ciclu/doză de tratament, precum și la 4–6 săptămâni după încheierea terapiei și

interpretată conform criteriilor PCWG3. Din cauza posibilității de apariție a unui fenomen de PSA flare-up (wash-out effect) sau a unui răspuns întârziat la tratament, valorile PSA devin un marker de încredere la 2–3 săptămâni după al doilea ciclu. În acest context și după acest moment, fiecare creștere de > 25% ar trebui considerată rezistență la tratament și ar trebui să determine re-stadializarea imagistică a pacientului.

De asemenea, pentru monitorizarea tratamentului LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN se recomandă efectuarea unei investigații SPECT (*177Lu-SPECT*) după fiecare ciclu/doză de tratament. Nu există o practică medicală europeană unificată cu privire la momentul ideal de efectuarea a acestei investigații imagistice, dar recomandările variază între > 2 ore post-perfuzie până la < 72 ore post-perfuzie. 177Lu-SPECT va servi ca un instrument imagistic ușor disponibil pentru urmărirea răspunsului la nivelul leziunilor PSMA-pozitive (urmărirea volumului tumoral - TV).

Modificările volumului tumoral PSMA-avid (determinate cu ajutorul 177Lu-SPECT/CT post-perfuzie) împreună cu evoluția PSA, dincolo de ciclul/doza 2 de tratament, sunt *factori de prognostic* pentru supraviețuirea generală a pacienților tratați cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Un fenomen de *flare-up al durerii* asociate încărcăturii tumorale poate apărea în prima săptămână după tratament, dar la pacienții care răspund la terapie acest simptom se ameliorează frecvent, sub nivelul inițial, după a doua săptămână. Agravarea inițială a durerii poate fi cauzată de edemul indus de radiații, dar care răspunde, de obicei, la medicația antiinflamatoare steroidiană sau nonsteroidiană. În cazuri severe, pot fi folosite temporar opioide. Odată ce testele de laborator intermediare demonstrează răspunsul PSA, se poate reduce doza/utilizarea analgezicelor.

Investigația PSMA PET-CT poate fi folosită pentru monitorizarea tratamentului și evaluarea răspunsului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai frecvent (conform ghidurilor de practică EANM-SNMMI) de o dată la 12 săptămâni și poate fi înlocuită, când nu este disponibilă, cu monitorizarea 177Lu-SPECT.

Se va efectua investigația PSMA PET-CT pentru evaluarea răspunsului la finalul terapiei cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai devreme de 8 săptămâni de la ultima doză de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sau oricând pe parcursul terapiei se suspectează, pe baza tabloului clinic și paraclinic, progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată cu CLcr ≥ 50 ml/minut conform formulei Cockcroft-Gault.

Nu se recomandă tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu CLcr <50 ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece profilul farmacocinetic și siguranța LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu au fost studiate la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

VII. Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie administrat până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

VIII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală recomandă includerea pacientului în tratament.

Administrare: Medici din specialitatea medicină nucleară, numai în centre specializate și autorizate pentru utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Medicamentele radiofarmaceutice, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de CNCAN, autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.”

37. La anexa nr. 2, în tabel, pozițiile 217 și 313 se modifică și vor avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
15	L039M	ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM ^{**1} (original și biosimilar), ETANERCEPTUM ^{**1} (original și biosimilar), ABATACEPTUM ^{**1} , TOCILIZUMABUM ^{**1} (original și biosimilar), GOLIMUMABUM ^{**1} , SECUKINUMABUM ^{**1Ω} și BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL ȘI LA ADULT) - AGENȚI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM ^{**1} (original și biosimilar), ANAKINRA ^{**1} , CANAKINUMABUM ^{**1Ω}
16	L040M	ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM ^{**1} (original și biosimilar), CERTOLIZUMABUM ^{**1} , ETANERCEPTUM ^{**1} (original și biosimilar), GOLIMUMABUM ^{**1} , INFLIXIMABUM ^{**1} (original și biosimilar), SECUKINUMABUM ^{**1} , IXEKIZUMABUM ^{**1} , BIMEKIZUMABUM ^{**1Ω} , GUSELKUMABUM ^{**1} , RISANKIZUMABUM ^{**1Ω} ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM ^{**1Ω} , UPADACITINIBUM ^{**1} , APREMILASTUM ^{**1Ω}

38. La anexa nr. 2, în tabel, după poziția 29 se introduc două noi poziții, pozițiile 30 și 31, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
30	L04AF-AC	ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM ^{**1} (concentrația 162 mg, original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM ^{**1} (concentrația 15 mg)
31	L01XC-L04AJ	VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM ^{**1} (original și biosimilar) și DCI AVACOPAN ^{**1Ω}

39. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIQUAT se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIQUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică și în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil, până la un anumit moment dat în cursul evoluției, existând posibilitatea corecției chirurgicale a malformației cardiace și în consecință, de dispariție a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, dacă momentul operator a fost depășit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonară poate chiar pune în pericol viața pacientului, fiind o afecțiune devastatoare.

Având în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibilă corecția chirurgicală tardivă, dar și pe o durată de timp postoperator. E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare să fie necesar toată viața. Există grupul de pacienți cu malformații cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonară care nu se corectează la vasodilatatoare pulmonare, și care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vieții.

Medicație vasodilatatoare pulmonară specifică avansată în terapia HTAP la copil:

- Inhibitori de fosfodiesterază 5(PDE-5i): Sildenafilum (IIa/B), Tadalafil (IIa/B)
- Antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE): Bosentanum (IIa/C), Ambrisentanum (IIa/C), Macitentanum (IIb/C)
- Analogi de prostaciclina: Epoprostenol (I/B), Treprostinil sc/iv (IIb/C, IIa/C), Treprostinil inhal (IIb/C), Iloprost inhal (IIa/C)
- Riociguat, stimulator solubil al guanilat-ciclazei, (IIb/C)
- Medicație vasodilatatoare pulmonară – în studiu Selexipag (IIb/C)

Medicația utilizată pentru terapia țintă în hipertensiunea arterială pulmonară pediatrică existentă în prezent în cadrul Programului Național pentru HTP include: Sildenafilum (PDE-5i), Bosentanum (ARE) și Macitentanum, aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru uz pediatric.

Conform recomandărilor grupului de lucru pediatric elaborate la al 5-lea WSPH în 2013 și actualizate în 2018, algoritmul terapeutic cuprinde:

Recomandări pentru pacienții pediatrici cu HTAP aplicabil pentru HTAPI și HTAPE:

- TAV pozitiv: Blocanți canale Ca po (IIa/C)
- TAV negativ:
 - risc scăzut sau intermediar: PDE-5i sau ARE (oral), luarea în considerare a terapiei combinate (inițial sau secvențial); poate fi asociată cu agonisti de prostaciclina po sau inhalator
 - risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclina + PDE-5i oral + ARE oral). Atrioseptostomia (+/- implantarea unui device) – poate fi luată în considerare la pacienții clasa funcțională NYHA III și IV, cu sincopă repetată și terapie medicală combinată ca ”bridge to transplant” (IIbC) (contraindicații: PmAP > 20mmHg, SaO2 repaus < 90%, IC dreaptă severă, pacienții cu moarte iminentă (III

C)). Șuntul Potts – anastomoză chirurgicală între artera pulmonară stângă și aorta descendentă "bridge to transplant" în cazurile selectate (IIb C)

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP la copiii cu BCC (HTAP-BCC, HTAP-BVPH)

- copiii cu HTAP-BCC și șunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și $\text{SaO}_2 > 95\%$ (extremitățile inferioare) pot beneficia de tratament chirurgical pentru corecția șuntului cardio-vascular în perioada de sugar (crizele de HTP în perioada perioperatorie pot apărea);
- copiii cu BCC și defecte simple (DSV, CAP) care au depășit timingul chirurgical sau acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile menționate anterior (insuficiență cardiacă congestivă/congestie pulmonară, falimentul creșterii, $\text{SaO}_2 > 95\%$ la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică
 - copiii cu $\text{RVPi} < 6 \text{ UW/m}^2$ și $\text{RVP/RVS} < 0.3$ în absența factorilor de risc adiționali – eligibili pentru tratamentul chirurgical/interventional
 - copiii cu $\text{RVPi} \geq 6 \text{ UW/m}^2$ și $\text{RVP/RVS} \geq 0.3$ - trebuie efectuat TAV
 - copiii cu $\text{RVPi} 6-8 \text{ UW/m}^2$ (zona gri) – evaluați individual în centre terțiare
 - abordarea terapeutică treat-to-close (treat-and-repair) = se indică terapie vasodilatatoare pulmonară specifică cu 1-2 agenți medicamentoși vasodilatatori pulmonari în doze maxime, urmată de închiderea parțială sau totală a defectului
 - trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu șunt pre sau post-tricuspidian (DSA, DSV, CAP) aflați în zona gri ($\text{RVPi} 6-8 \text{ UW/m}^2$), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copii cu HTAP cu $\text{RVPi} > 8 \text{ UW/m}^2$, cu scopul de a reduce $\text{RVPi} < 8 \text{ UW/m}^2$
 - în evoluție, după inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, se reevaluează (în cazurile selectate) hemodinamica pulmonară prin repetarea cateterismului cardiac (în general după 6 luni de la inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare). În cazurile selectate, la care parametri hemodinamici invazivi se ameliorează ($\text{RVPi} < 6 \text{ UW/m}^2$, $\text{RVP/RVS} < 0.3$) se indică închiderea defectului (parțială sau totală)
 - după închiderea defectului (parțială sau totală) se recomandă continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar; acești pacienți trebuie să fie evaluați pe termen lung în centre terțiare, și să fie reevaluați hemodinamic prin metode non-invazive și/sau invazive, pentru evaluarea evoluției HTP (RVP) după închiderea șuntului în vederea managementului terapeutic medicamentos
 - un defect cardio-vascular (DSA, DSV, CAP), în general nu trebuie corectat dacă $\text{RVPi} > 8 \text{ UW/m}^2$ la grupa de vârstă pediatrică
- pacienții cu sdr Eisenmenger sunt de regulă inoperabili indiferent de vârstă, exceptând transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani (conform datelor din literatură)). Terapia HTAP- specifică în monoterapie (PDE-5i sau ARE) sau terapia combinată (inițială sau secvențială) este sigură și benefică, având ca scop îmbunătățirea clasei funcționale. În cazul în care se optează pentru monoterapie: Bosentanum (ARE) e terapie de primă linie.

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP asociate bolilor cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic

- copiii cu anastomoză cavo-pulmonară totală și BVPH ($\text{GTP}_{\text{mediu}} > 6 \text{ mmHg}$)-terapia vasodilatatoare pulmonară țintă (PDE-5i, ARE) trebuie luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor (creșterea capacității de efort)

Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului și hipertensiunea pulmonară asociată displaziei bronhopulmonare:

- Sildenafilum po reprezintă terapia rezonabilă, în special în absența NO
- Sildenafilum iv este o terapie rezonabilă, în special la pacienții critici

- Sildenafilum iv este eficient în sevrul NO, inclusiv la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
- dozele mici de Sildenafil sunt rezonabile la copiii cu HTP asociată cu DBP (număr mic de studii)

I. SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

A. COPII

Criterii de includere și monitorizarea tratamentului

- **grupa de vârstă 0 - 18 ani;**
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care sunt complicate cu hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- hipertensiunea porto-pulmonară
- displazia bronho-pulmonară
- necesitatea dispensarizării la 3 luni a acestor pacienți.

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului impune urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).
- Pacienții sunt reevaluați din 3 în 3 luni după inițierea terapiei, din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic, în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafil dacă este necesar și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 6 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafil timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, singur sau în combinație.

Tratament cu BOSENTANUM:

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum se face cu $\frac{1}{2}$ din doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, care se va administra în două prize, timp de 1 luna, după care se revaluează pacientul clinic, echocardiografic și prin monitorizarea probelor hepatice; dacă răspunsul este bun la tratament iar probele hepatice sunt normale, se poate crește doza la doza terapeutică, cu reverificarea peste 1 luna a probelor hepatice. Dacă și de aceasta dată probele sunt normale, poate continua terapia.
- Evaluarea periodică clinică, biologică și ecocardiografică se face din 3 în 3 luni: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit. Se întrerupe tratamentul dacă valoarea probelor hepatice crește de 6 ori peste valoarea normală.

Durata tratamentului și dozele terapeutice:

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza este de 0,125-0.5 mg/kg/doză în 3-4 prize, cu posibilitatea de creștere până la 1 mg/kg/doză în 3 prize. Copiii cu greutatea între 8-20 kg pot să primească 3 x 10 mg/zi po, iar cei cu greutatea peste 20 kg pot să primească 3 x 20 mg/zi po.
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 3 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Sildenafilum și Bosentanum) pe toată durata vieții.

Tratamentul cu BOSENTANUM:

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare rămân crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratamentul se va administra pe toată durata vieții.
- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții în terapie asociată.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanum se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza recomandată este de 2 x 31,25 mg, între 20 - 40 kg doza este de 2 x 62,5 mg, iar la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 2 x 125 mg, ca la adult.
- Inițierea tratamentului cu Bosentan în prima lună se face cu ½ din doza terapeutică, pentru ca ulterior, dacă evoluția clinică și echocardiografică este bună, iar probele hepatice rămân normale, să poată fi crescut la doza terapeutică.
- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, în asociație.

Contraindicații ale tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficiență hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

Administrare cu precauție a tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipotensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

Medici prescriptori:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați de unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul tratament

specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Eliberarea medicației se face prin farmacia spitalului care derulează programul.

B. ADULȚI

Criterii de includere

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoză;
- asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:

- vârsta între 18 și 70 de ani;
- pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
- pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
- pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

Criterii de excludere:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

Durata tratamentului

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM:

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

Modalitatea de administrare a tratamentului cu BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;
- nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM și BOSENTANUM în asociere

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM și BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor

hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;
- Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

Medici prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

II. AMBRISENTANUM

Indicații terapeutice:

1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort

2. HTAP idiopatică

3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv

Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)] $> 3 \times \text{LSN}$, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentanum 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentanum 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentanum la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

III. MACITENTANUM

A. COPII

Indicație:

Macitentanum, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 18 ani, aflați în clasa funcțională II sau III OMS.

Indicații:

- HTAP idiopatică/familială;
- HTAP asociată bolilor cardiace congenitale (inclusiv sindrom Eisenmenger)
- HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv;
- HTAP asociată fiziologiei de ventricul unic.

Condiții de inițiere a tratamentului:

- Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani)
- Clasificare funcțională OMS (FC) II-III
- Absența contraindicațiilor pentru Macitentanum

Tratament:

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doza zilnică recomandată de macitentanum se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

Tabelul 1 Schema de administrare a dozei în funcție de greutatea corporală:

Greutate corporală (kg)	Doză zilnică	Număr recomandat de comprimate ce trebuie dispersate
Între > 10 și < 20	5mg	2 x 2,5 mg
Între > 20 și < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10mg	4 x 2,5 mg*

** macitentanum este disponibil și sub formă de comprimat filmat 10 mg. macitentanum administrat sub forma unui comprimat filmat de 10 mg este bioechivalent cu patru comprimate dispersabile de 2,5 mg. Prin urmare, un comprimat filmat poate fi utilizat ca înlocuitor direct în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg și vârsta de cel puțin 2 ani.*

Dacă pacientul omite o doză de macitentanum, trebuie să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

Mod de administrare:

Macitentanum trebuie administrat zilnic, pe cale orală, cu sau fără alimente.

Precauții speciale:

- La pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu aminotransferaze crescute ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale).
- Concentrația hemoglobinei - nu este recomandată inițierea tratamentului cu macitentanum la pacienții cu anemie severă.
- La pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară - dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu Macitentanum, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare.
- Utilizarea la femeile cu potențial fertil - femeile *nu* trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu macitentanum.
- Administrarea concomitentă cu inductori potenți de CYP3A4
- Insuficiența renală - Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentanum la pacienții HTAP cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții care fac dializă.
- Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Monitorizare sub tratament:

- Evaluarea nivelului transaminazelor lunar în primele 6 luni;
- Evaluarea nivelului seric al hemoglobinei periodic;
- Evaluare clinică și ecocardiografică la 3 luni;
- Reevaluare hemodinamică prin cateterism selectiv.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Manitol (E421), Izomaltitol (E953), Croscarmeloza de sodiu (E468), Stearat de magneziu (E470b))
- Sarcină
- Femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile
- Alăptare
- Pacienți cu insuficiența hepatică severă (cu sau fără ciroza)
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT) > 3 x limita superioară a valorilor normale).

Medici prescriptori:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați din unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul ”Tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară”. Eliberarea medicației se face prin farmacia spitalului care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. ADULTI

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială

- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Macitentanum
- Alergie sau intoleranță la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

IV. RIOCIQUAT

A. COPII

Indicație: Tratamentul cu Riociguat poate fi luat în considerare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu greutate corporală ≥ 50 kg, diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) idiopatică sau asociată malformațiilor cardiace congenitale (HTAP-BCC), aflați în clasa funcțională OMS II–III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), în condițiile unei stabilități clinice sub tratament de fond.

Condiții de inițiere a tratamentului:

- Vârstă < 18 ani, greutate ≥ 50 kg
- Clasificare funcțională OMS (FC) II–III
- Pacient aflat deja sub tratament cu ARE $\pm$ analogi de prostaciclina
- Absența contraindicațiilor pentru Riociguat
- Excluderea tratamentului concomitent cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5i)

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începerea tratamentului pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani, respectiv cu tensiunea arterială sistolică < 95 mmHg la începerea tratamentului pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și < 18 ani

Tratament:**Doza:**

- Doza inițială: 0,5 mg – 1,0 mg de 3 ori pe zi, administrată oral
- Creștere graduală la fiecare 2 săptămâni cu câte 0,5 mg/dose, până la doza maximă tolerată, fără a depăși 2,5 mg x 3/zi
- Monitorizare atentă a tensiunii arteriale sistemice (TAS ≥ 95 mmHg)

Precauții speciale:

- Nu se administrează în asociere cu Sildenafilum sau alți PDE-5i
- Tratamentul cu PDE-5i trebuie oprit cu 24–72 h înaintea inițierii Riociguat
- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice și renale
- Evaluarea eficienței și tolerabilității la 3 luni de la inițiere

Contraindicații:

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafilum, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene;
- hipersensibilitate la Riociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale.
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

Justificare clinică:

Siguranța și farmacocinetica Riociguat au fost evaluate într-un studiu multicentric pediatric (PATENT-CHILD), demonstrând o bună tolerabilitate și absența reacțiilor adverse severe, la pacienți cu greutate > 50 kg, în terapia combinată cu ARE.

B. ADULTI

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presiunilor (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoză (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze și monitorizarea tratamentului

1. Inițierea tratamentului cu Riociguat

- Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale

sistemice, TAS $\geq$ 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

- Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

- Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Riociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.”

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

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

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

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (entero-CT, entero-RMN, capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi. Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscriși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

I. Criterii de diagnostic

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

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

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

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

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei avansate (biologice sau cu molecule de sinteză țintite):

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în

cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul avansat
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului).
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, tratamentul biologic, tratamentul cu molecule de sinteză țintite (nu corticoizii).

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

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

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

În remisiune dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

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

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

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

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

2. Boala Crohn (BC)

a. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se

administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

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

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

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

c. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacină, Rifaximină) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese/supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale).

IV. Tratamentul avansat (agenți biologici și molecule de sinteză țintite)

Indicațiile tratamentului avansat includ agenți biologici (Infliximabum – original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutanată, Adalimumabum – original și biosimilar, Vedolizumabum, Ustekinumabum– boala Crohn: original și biosimilar; colită ulcerativă: original, Risankizumabum) și molecule de sinteză țintite (Tofacitinibum, Upadacitinibum, Filgotinibum, Ozanimodum).

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau 6-MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

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

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

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

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatele (Azathioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe).

2. Colita ulcerativă

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

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azathioprina sau care au intoleranță la aceste

tratamente sau căroră aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe de boală).

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

NOTĂ

- **Vedolizumabum** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).
- **Vedolizumabum** se poate administra și ca tratament biologic de primă linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul conventional.
- **Ustekinumabum** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.
- **Tofacitinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.
- **Upadacitinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.
- **Filgotinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic.
- **Ozanimodum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.
- **Risankizumabum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

A. Tratamentul de inducție:

- **Adalimumabum - original și biosimilar cu administrare subcutanată:**
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
 - copii cu greutatea $\geq$ 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de

80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

- **Infliximabum** - original și biosimilar

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu Infliximabum cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

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

- **Vedolizumabum**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.
- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumabum 300 mg în săptămâna 10.
- În b. Crohn, pentru Vedolizumabum administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
- **Ustekinumabum** – boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original). Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu Ustekinumabum (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- **Tofacitinibum**

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu Tofacitinibum trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9g/dl

- **Upadacitinibum**

- Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.

- La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
- Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
- Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
- La acești pacienți, administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
- Upadacitinibum trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
 - o cu vârsta de 65 de ani și peste;
 - o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
 - o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);
- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

• **Filgotinibum**

- Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi, cu administrare pe cale orală, cu sau fără alimente. Comprimatele se recomandă a fi înghițite întregi.
- Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu Filgotinibum 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu Filgotinibum.
- Nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.
- Filgotinibum trebuie utilizat doar dacă nu există alternative de tratament adecvate la pacienții:
 - o cu vârsta de 65 ani și peste;
 - o cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi cei care fumează sau care au fumat o perioadă îndelungată);
 - o cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (afecțiuni maligne curente sau în antecedente).
- Administrarea Filgotinibum în asociere cu alte imunosupresoare puternice (ciclosporină, tacrolimus), cu agenți biologici sau cu alți JAK inhibitori nu este recomandată.
- Tratamentul nu trebuie inițiat, sau trebuie întrerupt, la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, până la controlarea infecției.
- *Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). O doză de Filgotinibum 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibum nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.
- *Insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibum nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), nu se recomandă la acești pacienți.

- Tuberculoza activă sau infecțiile grave contraindică administrarea.
- Pacienții trebuie testați pentru TBC înainte de inițiere; la pacienții cu TBC latentă, tratamentul antimicrobian standard trebuie început înainte de administrarea de Filgotinibum.
- Dacă pacientul manifestă herpes zoster, tratamentul cu Filgotinibum trebuie întrerupt temporar până când episodul se rezolvă.
- Filgotinibum este contraindicat în sarcină.

- **Ozanimodum**

- Tratamentul se inițiază cu creștere treptată a dozei inițiale, pe parcursul a 7 zile (zilele 1-4: câte o capsulă de 0.23 mg o dată pe zi, zilele 5-7: câte o capsulă de 0.46 mg o dată pe zi) utilizând pachetul de inițiere Ozanimodum 0,23 mg/0,46 mg, iar începând din ziua a 8-a, câte o capsulă de 0.92 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi, cu sau fără alimente. În cazul întreruperii tratamentului, reluarea terapiei se va face în funcție de durata întreruperii, cu respectarea recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).
- La pacienții cu vârsta ≥ 65 ani experiența clinică este limitată; tratamentul trebuie utilizat cu prudență, în special la cei cu factori de risc cardiovascular sau infecțios.
- Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu Ozanimodum la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (poate cauza bradiaritmie).
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului.
- La pacienții cu frecvență cardiacă <55 bătăi/minut, bloc atrioventricular grad I sau antecedente de infarct miocardic ori insuficiență cardiacă, se recomandă monitorizarea timp de 6 ore după administrarea primei doze, cu determinarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la intervale regulate și repetarea ECG la sfârșitul perioadei de monitorizare; în unele situații se poate impune monitorizare suplimentară (conform RCP).
- Situațiile care impun *evaluare cardiologică* anterior inițierii și monitorizare sunt cele prevăzute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, inclusiv, fără a se limita la, bradicardie semnificativă, tulburări de conducere atrioventriculară sau antecedente recente de evenimente cardiovasculare majore.
- Se recomandă determinarea hemoleucogramei complete (inclusiv numărul de limfocite) și a testelor funcției hepatice (transaminaze, bilirubină) înainte de inițierea tratamentului. Funcția hepatică trebuie monitorizată în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament, ulterior periodic.
- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții severe active. Se recomandă evaluarea statusului imun pentru virus varicelo-zosterian înainte de inițiere.
- Utilizarea concomitentă de Ozanimodum cu antineoplazie, imunosupresoare necorticosteroide sau imunomodulatoare crește riscul de imunosupresie și trebuie evitată.
- La pacienții cu diabet zaharat, antecedente de uveită sau alte afecțiuni retiniene, se recomandă evaluare oftalmologică înainte de inițiere și ulterior la apariția tulburărilor de vedere.
- Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu Ozanimodum și timp de 3 luni după acesta.
- *Contraindicații:* imunodepresie severă, infecții severe sau cronice active (inclusiv hepatită virală activă sau tuberculoză activă), neoplazii maligne active, insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), evenimente cardiovasculare majore în ultimele 6 luni (infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, insuficiență cardiacă ce a necesitat spitalizare sau clasa III–IV NYHA), tulburări severe de conducere cardiacă în absența unui pacemaker funcțional, precum și în timpul sarcinii sau la femei cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

- **Risankizumabum**

Colită ulcerativă

Doza de inducție recomandată este de 1.200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8.

Risankizumabum concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv pentru administrare intravenoasă. Doza de 1200mg trebuie administrată pe parcursul a cel puțin a două ore.

Atentionari

- Infecții

Risankizumabum poate crește riscul de infecții.

Risankizumabum trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții care au o infecție cronică, au avut o

infecție recurentă în antecedente sau au factori de risc cunoscuți pentru apariția infecțiilor. Tratamentul cu Risankizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă relevantă clinic până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător.

Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă

manifestă semne sau simptome de infecție cronică sau acută relevantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o astfel de infecție sau nu răspunde la tratamentul antiinfecțios standard, acesta trebuie atent monitorizat, iar Risankizumabum nu trebuie administrat decât după remiterea infecției.

- Tuberculoză

Înainte de a iniția tratamentul cu Risankizumabum, pacienții trebuie evaluați pentru prezența tuberculozei (TBC). Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum trebuie monitorizați pentru prezența semnelor și simptomelor de TBC activă. În cazul pacienților cu antecedente de TBC latentă sau activă, la care nu se poate confirma urmarea unui regim adecvat de tratament, trebuie să fie luat în considerare tratamentul împotriva tuberculozei înainte de inițierea tratamentului cu Risankizumabum.

- Imunizări

Înainte de a se iniția terapia cu Risankizumabum, trebuie finalizate toate imunizările corespunzătoare în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea. În cazul în care unui pacient i s-a administrat un vaccin viu (cu virus sau bacterie), se recomandă să se aștepte cel puțin 4 săptămâni înainte să se înceapă tratamentul cu Risankizumabum. Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum nu trebuie să se vaccineze cu vaccinuri vii în timpul tratamentului și cel puțin 21 săptămâni după tratament.

- Hipersensibilitate

Dacă apare o reacție gravă de hipersensibilitate, administrarea Risankizumabum trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

- Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Infecții active importante din punct de vedere clinic (de exemplu tuberculoză activă)

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximabum** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximabum cu administrare subcutană** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

- **Switch-ul la și de la Infliximabum subcutanat**

- În schema de menținere **switch-ul de la Infliximabum intravenos (în schema de menținere)** la Infliximabum subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de Infliximabum subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de Infliximabum intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv).
- Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la Infliximabum intravenos la Infliximabum subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc Infliximabum intravenos la 8 săptămâni.
- Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la Infliximabum subcutanat la Infliximabum intravenos.

- În cazul omiterii unei doze de Infliximabum subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.
 - Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu Infliximabum.
 - Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumabum** (original și biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.
 - **Vedolizumabum** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - Vedolizumabum cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumabum ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumabum cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumabum 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu Vedolizumabum cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la Vedolizumabum cu administrare subcutanată la Vedolizumabum prin perfuzie intravenoasă.
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
 - **Ustekinumabum** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
 - **Tofacitinibum**
 - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de-pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, Tofacitinibum 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la

Tofacitinibum 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

- Tofacitinibum 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Tofacitinibum, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nota bene!

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **Upadacitinibum**

- Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
 - doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie.
 - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
 - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
 - O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
 - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
 - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- **Filgotinibum**

- Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 200 mg o dată pe zi. La adulții cu risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne, doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100 mg, o dată pe zi. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.
- *Pacienți vârstnici:* La pacienții cu colită ulcerativă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 200 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de inducție și de 100 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de întreținere. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă. Filgotinibum nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, deoarece nu există date pentru această populație.

- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL; tratamentul poate fi reluat după ce NAN, NAL sau Hb revin peste aceste valori.
- Trebuie monitorizați parametrii lipidici și efectuat tratament conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se decela apariția semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții care au avut rezultat negativ la testul pentru TBC latentă înainte de începerea tratamentului cu Filgotinibum.

Riscurile și beneficiile tratamentului cu Filgotinibum trebuie avute în vedere înainte de începerea tratamentului la pacienții cu un neoplasm malign cunoscut, cu excepția cancerului cutanat non-melanom (CCNM) tratat cu succes, sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu Filgotinibum la pacienții care dezvoltă un neoplasm malign. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care sunt expuși unui risc crescut de cancer cutanat.

- Utilizarea vaccinurilor vii în timpul sau imediat ulterior tratamentului cu Filgotinibum nu este recomandată.
- **Ozanimodum**
- Doza de întreținere este de 0,92 mg o dată pe zi.
- La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A sau B), doza de întreținere recomandată este de 0,92 mg administrată o dată la două zile.
- Hemoleucograma se monitorizează periodic; tratamentul se întrerupe dacă limfocitele sunt confirmate $< 0,2 \times 10^9/L$ și poate fi reluat la valori $> 0,5 \times 10^9/L$
- Tratamentul se întrerupe în infecții grave, se evită asocierea cu alte imunosupresoare sistemice, iar pacienții trebuie monitorizați și consiliați privind fotoprotecția (fără UV-B/PUBA).
- Funcția hepatică (transaminaze și bilirubină) se monitorizează în lunile 1, 3, 6, 9 și 12, ulterior periodic.
- Tensiunea arterială se monitorizează periodic.
- Pacienții cu simptome sugestive de edem macular se evaluează oftalmologic, iar tratamentul se întrerupe dacă diagnosticul se confirmă.
- Pacienții cu diabet zaharat, uveită sau antecedente de retinopatie necesită evaluare oftalmologică inițială și monitorizare în timpul tratamentului.
- În situația suspiciunii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (clinică sau imagistică), tratamentul cu Ozanimodum se suspendă până la excludere și se întrerupe definitiv dacă diagnosticul se confirmă.
- Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică
- **Risankizumabum.**
- Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:
- o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție,
- o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24.

Grupe speciale de pacienți

- **Pacienți vârstnici** - Nu este necesară ajustarea dozei. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.
- **Insuficiență renală sau hepatică** - Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii Risankizumabum. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.
- **Copii și adolescenți** - Siguranța și eficacitatea Risankizumabum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani pentru tratamentul bolii Crohn și colitei ulcerative nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
- **Pacienți supraponderali** - Nu este necesară ajustarea dozei
- **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** - Nu se așteaptă ca Risankizumabum să fie metabolizat de enzimele hepatice sau eliminat pe cale renală. Nu sunt anticipate interacțiuni între Risankizumabum și inhibitori, inductori sau substraturi ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor și nu este necesară nicio ajustare a dozelor
- **Tratament concomitent cu imunosupresoare sau fototerapie** - Siguranța și eficacitatea Risankizumabum în asociere cu medicamente imunosupresoare, inclusiv biologice sau fototerapie, nu au fost evaluate.
- **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe durata tratamentului și timp de cel puțin 21 de săptămâni după terminarea tratamentului.
 - Sarcină - Nu sunt date disponibile sau sunt date limitate privind utilizarea Risankizumabum la femeile gravide (date privind evoluția sarcinii de la mai puțin de 300 de cazuri). Studiile la animale nu au evidențiat efecte directe sau indirecte dăunătoare din punct de vedere al toxicității pentru funcția de reproducere. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Risankizumabum pe durata sarcinii.
 - Alăptarea - Nu se cunoaște dacă Risankizumabum se excretă în laptele uman. Este cunoscut faptul că IgG umane se excretă în lapte în primele zile după naștere, ajungând la concentrații scăzute la scurt timp după aceea; în consecință, nu poate fi exclus riscul pentru sugar în acest interval scurt. Trebuie luată o decizie privind întreruperea/amânarea tratamentului cu Risankizumabum, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Risankizumabum pentru mamă.
 - Fertilitatea - Efectul Risankizumabum asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti-TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

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

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

administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la Tofacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continua cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs.

Evaluarea răspunsului la Upadacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Filgotinibum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu Filgotinibum 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu Filgotinibum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Ozanimodum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la săptămâna 10, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului pentru încă 5 săptămâni, în vederea obținerii unui răspuns clinic adecvat. În absența unui răspuns clinic după 15 săptămâni de tratament, se recomandă întreruperea terapiei cu Ozanimodum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maximum 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Risankizumabum se va efectua în săptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24. Ulterior evaluarea se va efectua la un interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

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

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. *Pentru colita ulcerativă:*

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - o Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul anti-TNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - o Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumabum cu Vedolizumabum/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumabum cu Ustekinumabum/anti-TNF sau anti-TNF/Tofacitinibum cu Tofacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinibum cu Upadacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Filgotinibum cu Filgotinibum/anti-TNF, anti-TNF/Ozanimodum cu Ozanimodum/anti-TNF, anti-TNF/rizankizumab cu Risankizumabum/anti-TNF) pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) poate fi avută în vedere pentru optimizarea răspunsului și menținerea remisiunii, în absența contraindicațiilor și cu prudență; asocierea cu moleculele mici cu mecanism imunomodulator (JAK inhibitori, Ozanimodum, Risankizumabum) nu este recomandată.

- Verificarea nivelului seric al agentului anti-TNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor (ultimele două variante doar pentru Infliximabum).
- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de anti-TNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

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

41. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM^{**1}, ETANERCEPTUM^{**1}, ABATACEPTUM^{**1}, TOCILIZUMABUM^{**1}, GOLIMUMABUM^{**1} se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM^{**1} (original și biosimilar), ETANERCEPTUM^{**1} (original și biosimilar), ABATACEPTUM^{**1}, TOCILIZUMABUM^{**1} (original și biosimilar), GOLIMUMABUM^{**1}, SECUKINUMABUM^{**1Ω} și BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL ȘI LA ADULT) - AGENȚI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM^{**1} (original și biosimilar), ANAKINRA^{**1}, CANAKINUMABUM^{**1Ω}

A. ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM^{1} (original și biosimilar), ETANERCEPTUM^{**1} (original și biosimilar), ABATACEPTUM^{**1}, TOCILIZUMABUM^{**1} (original și biosimilar), GOLIMUMABUM^{**1}, SECUKINUMABUM^{**1Ω}**

Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ în populația caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu vârsta 0-16 ani. Incidența bolii după diferitele studii variază larg între 3,8-400 cazuri la 100.000 copii.

Obiectivele terapiei constau în: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Definirea formelor de boala ce pot beneficia de tratament biologic conform clasificării ILAR și ghidurilor ACR

1. Forma oligoarticulară: 1-4 articulații afectate în primele 6 luni de la debut; poate fi persistentă (maxim 4 articulații afectate în evoluție) sau extinsă (mai mult de 4 articulații afectate după primele 6 luni de evoluție).

2. Forma poliarticulară

a. Forma poliarticulară cu FR negativ

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și o determinare de FR este negativă.

b. Forma poliarticulară cu FR pozitiv

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și la care 2 sau mai multe determinări de FR în primele 6 luni (la distanță de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

3. Artrita asociată entezitei: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

– artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;

- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută simptomatică
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "întepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

5. Forma sistemică, numita și **boala Still**, care afectează atât copii cât și adulți face obiectul secțiunii B a protocolului

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (etanerceptum, adalimumabum, golimumabum), abataceptum, tocilizumabum, secukinumabum.

1. Vârstă și greutate:

- pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumabum cu administrare subcutanată;
- pacienți cu vârsta între 2-18 ani pentru etanerceptum, adalimumabum cu administrare subcutanată și tocilizumabum administrat intravenos;
- pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abataceptum de administrare intravenoasă și 2-17 ani pentru abataceptum de administrare subcutanată;
- pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumabum
- pacienți cu artrită psoriazică juvenilă activă începând cu vârsta de 12 ani pentru secukinumabum.
- pacienți cu artrită asociată entezitei acute cu vârsta de 6 ani și peste pentru secukinumabum

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare) însoțită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificări imuno-serologice sugestive.

3. Indicațiile terapiei biologice în artrita idiopatică juvenilă

În tratamentul AIJ se pot recomanda, după caz:

- antiinflamatoare non-steroidiene (AINS);
- corticoterapie intraarticulară (preferabil triamcinolon hexacetonid) 10-40 mg/doză în funcție de vârsta copilului și de mărimea articulației afectate;
- corticoterapie sistemică (în doza minimă eficientă și pe durată cât mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse);

În terapia remisivă convențională în AIJ se recomandă:

- Metotrexat (0,3-0,6 mg/kg/săptămână echivalent cu 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului);
- Sulfasalazină în doză de 30-50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi);

- Alte remisive: Hidroxicloroquina, Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamidă.

Constituie indicații generale de terapie biologică:

- Persistența unei forme active de boala necontrolată de tratamentul cu remisive conventionale.
- Apariția reacțiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convențional.
- Situația în care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison) sau durata corticoterapiei peste 3 luni (indiferent de doză).
- Absența obținerii controlului sub terapie remisivă cu MTX sau Sulfalazina timp de minim 6 săptămâni.

Pot beneficia de terapie biologică următoarele forme de boală:

- Oligoartrita fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională (corticoterapie intraarticular și/sau remisive non-biologice) sau cu intoleranță la aceasta (recomandare ACR 2021).
- Forma poliarticulară FR pozitivă sau FR negativă fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta. Conform ACR 2019 terapia biologică poate fi luată în considerare ca și terapie inițială la pacienți cu factori de risc (forma seropozitivă, afectarea coloanei cervicale sau a articulațiilor coxofemorale și criterii biologice) și cu activitate înaltă (cJADAS > 5).
- Artrita asociată entezitei fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Artrita psoriazică fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
- Orice formă de artrită activă asociată cu uveită activă.

4. Condiții necesare pentru inițierea terapiei biologice

A. Existența unei indicații de terapie biologică în conformitate cu punctul I.3 al prezentului protocol.

B. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiei biologice:

- infecții active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

Confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și asigurațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este recomandabilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abataceptum, adalimumabum, etanerceptum, tocilizumabum, secukinumabum.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumabum (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- În tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat.

Doza de adalimumabum recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni,
- pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) sau care au contraindicație majoră la acest tratament.

Doza de adalimumabum recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni
- pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil

subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezența sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumabum se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanerceptum (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic;
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic.

Utilizarea etanerceptum la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanerceptum recomandată este:

- 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau
- 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abataceptum** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**.

- Doza recomandată pentru administrarea în perfuzie intravenoasă la copii între 6-17 ani este:
 - 10 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.
 - La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, respectiv 750 mg pentru greutatea 75-100 kg și 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg.

Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abataceptum trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

- Doza recomandată pentru administrare subcutanată (soluție injectabilă în seringă preumplută) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani trebuie inițiată fără o doză de încărcare intravenoasă și administrată utilizând dozele următoare:
 - 50 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 10-25 kg
 - 87,5 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 25-50 kg
 - 125 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate de 50 kg sau peste.

d) **Tratamentul cu tocilizumabum (original și biosimilar)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligoarticulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Doze și mod de administrare:

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară și oligoarticulară

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumabum intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumabum poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumabum administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumabum administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumabum** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumabum 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

f) **Tratamentul cu secukinumabum** în monoterapie sau în asociere cu metotrexat este indicat:

- **în tratamentul artritei asociată entezitei (AAE)** active, la pacienții cu vârste mai mari de 6 ani, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională
- **în tratamentul artritei psoriazice juvenile (APsJ)** active, la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională,

Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (<50 kg: 75 mg, ≥50 kg 150 mg)

și se administrează prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ, chestionarul de

evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ).

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorei legale, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de “boală clinic inactivă” cu o durată de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune. Tapering-ul se va realiza progresiv, (în trepte în etape de câteva luni 3-6 luni), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum și de riscul de recădere.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului III al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legale, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spațierea administrării, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legale și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu tuberculoză activă, infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de

infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

- antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice, conform RCP al fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like

Precauții

1. Vaccinări.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică (dacă nu a fost efectuată în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății), anti-hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum și dovada vaccinărilor antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta o doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (Ac anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:

- Puls-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi;

- azatioprina $\geq 1 - 3$ mg/kg/zi;
- ciclofosfamida $\geq 0,5 - 2$ mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

V. Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA $\geq$ interferon gamma release assay);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatice.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandându-se ca datele să fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de

Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea într-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie și reumatologie) sau
- un medic specialist pediatru sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică .

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”

B. BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL SI LA ADULT) - AGENȚI BIOLOGICI: TOCILIZUMABUM1(original și biosimilar) , ANAKINRA **1, CANAKINUMABUM**1Ω**

Introducere

Boala Still este o afecțiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât și adulții, sub forma de boala Still a adultului. Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PreS 2024 privind diagnosticul și managementul bolii Still, forma sistemică a artritei idiopatice juvenile și boala Still a adultului reprezintă aceeași boală, și trebuie desemnate prin același nume unic: **boala Still**, care se aplica indiferent de vârsta pacientului, atât la copii, cât și la adulți.

Expresia clinică a bolii este variată și nu există simptome sau semne clinice sau paraclinice specifice pentru boala Still. Pentru a facilita stabilirea diagnosticului și inițierea precoce a tratamentului, **EULAR/PreS** recomandă utilizarea următoarelor **definiții operaționale în vederea identificării pacienților cu boală Still:**

- **Febra** cu ascensiuni de $\geq 39^{\circ}\text{C}$ și cu o durată de cel puțin 7 zile.
- **Rash-ul cutanat** este tranzitoriu, coincide cu ascensiunile febrile și este prezent, de obicei, la nivelul trunchiului. Acesta este tipic eritematos (culoare roz somonată), dar alte rashuri (e.g. urticarial) pot fi în concordanță cu diagnosticul
- Afectarea musculoscheletală este frecvent prezentă, manifestându-se prin **artralгии/mialгии**; Prezența **artritei** susține diagnosticul, dar nu este obligatorie și poate apărea tardiv în cursul bolii

- **Sindromul inflamator** este important, fiind tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric și feritinei.
- Creșterea marcată a nivelului seric al IL-18 și/sau a proteinelor S100 (de ex., calprotectină) susține puternic diagnosticul și, prin urmare, trebuie evaluate dacă este tehnic posibil.

Diagnosticile alternative, de exemplu, malignitățile, bolile infecțioase, alte boli inflamatorii mediate imun și tulburările autoinflamatorii monogenice trebuie luate în considerare cu atenție.

Deși nu sunt criterii de diagnostic, **criteriile de clasificare**, de exemplu cele publicate de Yamaguchi (1992), care au fost validate atât în populații de pacienți pediatrici, cât și la adulți, pot fi folosite ca orientare de către clinician în cursul procesului de diagnostic al bolii Still.

Obiectivele terapiei constau în obținerea statusului de **boala clinic inactivă**, a cărui persistență pe o durată mai mare de 6 luni constituie **remisiunea bolii**. **Remisiunea bolii, fără nevoia unui tratament de întreținere** reprezintă obiectivul final al procesului terapeutic.

În tratamentul bolii Still sunt recomandate următoarele clase terapeutice:

- AINS: au eficacitate limitată, simptomatică, nu influențează evoluția spre cronicizare a bolii sau apariția reacțiilor adverse severe, utilizarea lor este recomandată în prezent doar în perioada inițială, de precizare a diagnosticului
- Corticosteroizi sistemici (în doză minimă eficientă și pe durată cât mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse): sunt de obicei necesari în doze mari, au eficacitate limitată de durată permisă a terapiei (maximum 3 luni) pentru a reduce riscul apariției reacțiilor adverse inacceptabile ale corticoterapiei cronice, atât la copii, cât și la adulți
- Terapii biologice: inhibitori de IL1 (anakinra și canakinumabum) și IL6 (tocilizumabum): având în vedere evoluția imprevizibilă spre cronicizare sau apariția de complicații severe, conform recomandărilor EULAR / PReS 2024 terapiile biologice sunt considerate de primă intenție, fiind recomandate la toate cazurile de boala Still, indiferent de severitate. Nu există studii comparative directe care să justifice preferința pentru unul dintre produse, însă există anumite diferențe între acestea (legate de profilul de inhibiție citokinică, durata efectului, riscul infecțios asociat, experiența clinică acumulată), astfel încât practicianul va alege produsul al cărui profil este adecvat particularităților pacientului tratat (pentru detalii practicianul poate consulta Recomandările EULAR / PReS 2024)

Conform EULAR / PReS 2024 utilizarea terapilor remisive conventionale sintetice, de ex metotrexat, folosite tradițional în trecut, nu mai este în prezent recomandată, deoarece nu există studii clinice care să confirme eficacitatea acestora. În tratamentul complicațiilor bolii Still, de ex sindromul de activare macrofagică, sunt indicate și alte terapii, care însă nu fac obiectul prezentului protocol.

VI. Criterii de includere a pacienților cu boala Still în tratamentul biologic cu tocilizumabum, anakinra, canakinumabum:

1.1 diagnostic confirmat de boala Still

1.2 forme active de boala Still, manifestate prin prezența a cel puțin unuia dintre elementele clinice majore respectiv: febra, rash cutanat, artralgie/artrita/mialgie, sindrom inflamator (folosind pentru

recunoasterea acestora definitiile de mai sus), în ciuda unui tratament initial cu AINS si /sau corticosteroizi.

Conform recomandărilor EULAR/PreS 2024 cele mai bune rezultate se obțin în cazul inițierii precoce a terapiei biologice, de preferință în primele 3 luni de la debutul clinic al bolii.

1.3 Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

VII. Schema terapeutică cu agenți biologici

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

1. Tratamentul cu anakinra este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste .

Anakinra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale.

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu anakinra.

2. Tratamentul cu Canakinumabum este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste. Canakinumabum poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale. Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 7,5 kg este de 4mg/kg, (maxim 300 mg) ,la interval de 4 săptămâni prin injecție subcutanată.

3. Tratamentul cu tocilizumabum (original și biosimilar) este indicat pentru tratamentul bolii Still la adulți și copii (forma cu administrare subcutanată poate fi administrată pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar forma cu administrare intravenoasă poate fi folosită la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani). Tocilizumabum poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu antiinflamatoare și medicamente antireumatice remisive sintetice conventionale.

Doze și mod de administrare:

a. Intravenos[#]:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

[#] dozele de tocilizumabum intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

VIII. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pentru tratamentul bolii Still, conform recomandărilor EULAR/PReS 2024, obiectivul terapeutic este obținerea statusului de boală clinic inactivă (BCI), definită ca absența simptomelor legate de Still și valori normale ale testelor de inflamație (VSH, PCR). Remisiunea este definită ca o perioadă de cel puțin 6 luni de BCI. Suplimentar sunt utilizate următoarele ținte intermediare:

- în ziua 7: rezoluția febrei și scăderea nivelului PCR cu > 50% ;
- în săptămâna 4: absența febrei, reducerea numărului de articulații active cu > 50%, PCR normală și evaluarea medicului și a pacientului/părintelui sub 20 pe un VAS între 0-100;
- la 3 luni: BCI cu glucocorticoizi la o doză mai mică de 0,1mg/kg/zi (pentru adulți) și 0,2 mg/kg/zi(pentru copii);
- la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresivă a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorei legale, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de “boală clinic inactivă” cu o durată de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune. Tapering-ul se va realiza progresiv, în trepte în etape de câteva luni (3-6), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum și de riscul de recădere. În caz de recădere a bolii tratamentul se reia după schema inițială.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările prezentului protocol.

Complicații severe/amenințătoare de viață, incluzând în primul rând sindromul de activare macrofagică, dar și alte manifestări, de ex. afectarea pulmonară pot apărea oricând pe parcursul bolii Still și necesită o monitorizare atentă a evoluției bolii. Tratamentul acestor complicații constituie o urgență medicală majoră, se face în centre cu experiență în managementul formelor severe de boala Still și nu face obiectul acestui protocol. Trebuie însă reținut că prezența acestor complicații nu contraindică inițierea sau continuarea tratamentului biologic în boala Still.

Screening-ul pentru infecția TB și hepatitele virale

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu boala Still de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supraveghere)

medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a bolii Still poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

IX. Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

- hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- infecții active severe actuale, netratate (contraindicație temporară, terapia poate fi inițiată după tratarea / vindecarea infecției)
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);
- în cazul unei afecțiuni maligne prezentă sau în antecedente, se recomandă avizarea terapiei biologice de către medicul oncolog;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru anakinra: pacienți cu insuficiență renală severă ($CL_{Cr} < 30$ ml/minut), neutropenie ($NAN < 1,5 \times 10^9/l$), $AST/ALT \geq 1,5$ x limita maximă normală.

- pentru tocilizumabum: enzime hepatice cu valori $> 3 \times$ limita maximă normală, neutropenie (numar absolut neutrofile $< 10^9 /L$), trombocitopenie $< 100.000 /mmc$.

Precauții: Vaccinări

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Având în vedere riscul infecțios, în mod particular la copii, înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale, incluzând, dar nu limitat la, vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinare obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum și dovada vaccinarilor antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta o doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (Ac anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

În cazul în care - la momentul indicatiei de terapie biologica - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice remisive sintetice modificatoare de boală și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta opririi tratamentului / scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare și efectuarea vaccinarilor restante după acest interval.

În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinarilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința pacientului, a părintelui sau tutorei legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Pacientul, părintele sau tutorele legal, după caz, își vor asuma în scris aceste riscuri, situație în care tratamentul biologic poate fi inițiat.

X. Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul de boala Still confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;

- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA $\geq$ interferon gamma release assay);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandându-se ca datele să fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea într-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate a bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie și reumatologie) sau
- un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică

Pentru boala Still cu debut la vârsta adultă pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”

42. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1, RISANKIZUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM**1^Ω, UPADACITINIBUM**1, APREMILASTUM**1^Ω se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (original și biosimilar), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (original și biosimilar), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (original și biosimilar), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, BIMEKIZUMABUM**1^Ω, GUSELKUMABUM**1, RISANKIZUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIBUM**1^Ω, UPADACITINIBUM**1, APREMILASTUM**1^Ω

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP se pune pe baza tabloului clinic, biologic și imagistic, dar pentru a clasifica un pacient ca având artrită psoriazică se folosesc criteriile CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor sau picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (> 5 articulații dureroase sau tumefiate);

- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special entezita, dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2024, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 4 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță).

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ în mg/L.

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA \text{ (VAS în cm)} + PtPain \text{ (VAS în cm)} + PCR \text{ (mg/L)}$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MoDA): $14 < DAPSA \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu cel puțin 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai puțin de 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține o îmbunătățire de cel puțin 50% în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice tintite. Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea unui tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice sau

sintetice tintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- VSH și/sau PCR cantitativ.
- BASDAI și/sau ASDAS, după caz, în formele cu AP predominant axială.

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17A (secukinumabum, ixekizumabum), blocant de IL17A și IL17F (bimekizumabum), blocați de IL-23 (guselkumabum, risankizumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;

2. Pacienți cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA>14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin unul dintre următorii parametri:

- 5 articulații dureroase și / sau tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH>28 mm/h.

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP cu cel puțin un factor de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 și/sau ASDAS $\geq$ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză

- maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
- pacienți cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut testul QuantiFERON inițial negativ, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi testul QuantiFERON).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când

terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), blocați de IL-17A (secukinumabum, ixekizumabum), blocați de IL17A și IL17F (bimekizumabum), blocați de IL23 (guselkumabum, risankizumabum) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumabum:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumabum 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximabum administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximabum la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabum intravenos. În această situație, infliximabum trebuie reinițiat ca doză unică de infliximabum intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximabum subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximabum intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximabum formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximabum, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximabum.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximabum, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile

sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
 - **Bimekizumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 160 mg (1 injecție de 160 mg) prin injectare subcutanată la intervale de 4 săptămâni. În monoterapie sau în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la adulții care au avut un răspuns inadecvat sau care au prezentat intoleranță la unul sau mai multe DMARD. Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu psoriazis în plăci coexistent moderat până la sever, doza recomandată este de 320 mg, care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare, în săptămâna 0,4, 8, 12 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. După 16 săptămâni se recomandă evaluarea cu regularitate a eficacității și dacă poate fi menținut un răspuns clinic suficient la nivelul articulațiilor, poate fi luată în considerare trecerea la 160 mg la interval de 4 săptămâni.
- **guselkumabum** doza recomandata este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni, se utilizează la pacienții adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu DMARD. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- **Risankizumabum (face obiectul unui contract cost -volum):** doza recomandată este de 150 mg, administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni (sub formă de două injecții a câte 75 mg în seringă preumplută), se utilizează în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX) pentru tratamentul artritei psoriazice active la adulți cu răspuns inadecvat sau intoleranță la unul sau mai multe DMARD, cu adresabilitate pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor.
- **tofacitinibum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificador al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinibum 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinibum 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.
- **upadacitinibum:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Upadacitinibum poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie

utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

- **apremilastum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigură tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. Apremilastum um poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDMARDs. Doza de apremilastum trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilastum împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare), aceștia din urmă putând determina pierderea eficacității apremilastum. Pacienților care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/L
- Indicele compozit DAPSA, după caz BASDAI/ ASDAS.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu ts-DMARDs (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul

este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($\text{DAPSA} \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < \text{DAPSA} \leq 14$), după 6 luni de tratament. Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Pentru pacienți cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială. Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$, se recomandă schimbarea tratamentului biologic / sintetic țintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic țintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale severe ireversibile periferice sau axiale (osificare) sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extramuscloscheletale) pot continua tratamentul chiar dacă scorul DAPSA este peste 14, cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului DAPSA cu cel puțin 50% față de evaluarea inițială (DAPSA50), respectiv dacă scorul ASDAS este peste 2,1 cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ față de evaluarea inițială;
- b) pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum, risankizumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinibum, upadacitinibum, apremilastum) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa unui răspuns semnificativ la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schemă aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximabum administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- **bimekizumabum** 160 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schemă de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schemă de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- risankizumabum: două injecții a câte 75 mg în seringă preumplută la 12 săptămâni, când se obține remisiunea susținută se crește intervalul la 14 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 16 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinibum: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- upadacitinibum: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilastum: 60 mg/zi – se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumabum (original sau biosimilar), certolizumabum, etanerceptum (original sau biosimilar), golimumabum, infliximabum (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumabum pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximabum original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanerceptum la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenții anti-TNF α pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinibum: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinibum: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 10⁹ celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10⁹ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse majore cardio-vasculare, infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu

anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- α . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal. Pentru inițierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

43. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19, cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19, cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESİF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate	
E	eritem	0	1	2 3 4
I	indurație	0	1	2 3 4
D	descuamare	0	1	2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSİ, PSSI, ESİF, PGA etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI, IDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilastum), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC, CPK (creatinfosfokinaza) doar pentru Deucravacitinibum. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurărilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se

recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumabum** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovarene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumabum - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumabum - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumabum - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumabum - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

- **Certolizumabum pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumabum pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în placi moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține tinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această tinta terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

- **Etanerceptum** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanerceptum administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanerceptum trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanerceptum, trebuie să fie respectate

aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanerceptum - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximabum** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximabum - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximabum -original și biosimilar. Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximabum în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximabum.

- **Ixekizumabum** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulți

Ixekizumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți

Ixekizumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumabum este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată. Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injectia. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumabum** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Secukinumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumabum 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

Copii și adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg)

*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Bimekizumabum** – este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulți

Bimekizumabum este indicat pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

- **Ustekinumabum** – original și biosimilar - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulți

Ustekinumabum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumabum este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumabum se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumabum trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumabum în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumabum** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumabum este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienti adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumabum** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumabum este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienti adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumabum** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc

(OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumabum se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acestuia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumabum inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumabum este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumabum este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumabum se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumabum nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

- **Apremilastum (face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilastum acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilastum la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

- **Deucravacitinibum (face obiectul unui contract cost-volum)** este o moleculă mică, cu un efect inhibitor selectiv al tirozin kinazei 2 (TYK2), moleculă din familia JAK (Janus Kinase). Dacă celelalte molecule din clasa JAK inhibitorilor se leagă de domeniul catalitic, Deucravacitinibum realizează o inhibiție alosterică prin legarea de domeniul pseudokinază (JH2) al enzimei. În acest fel mediază semnalele transmise de IL12, IL23, IFN tip I. Se prezintă sub formă de comprimate filmate de 6 mg. Doza recomandată este de 6 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi. Se poate administra cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie zdrobite, divizate sau mestecate. Dacă se omite o zi de tratament, doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită ziua următoare. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă a unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESIF ≥ 16 , PGA ≥ 3) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) de la inițierea tratamentului și
 - îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
 - metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
 - acitretin 25 - 50 mg zilnic
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESIF ≥ 16 , PGA ≥ 3) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI sau IDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
- acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Alegerea agentului biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

- pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumabum, etanerceptum, infliximabum, certolizumabum, ixekizumabum, secukinumabum, ustekinumabum, guselkumabum, risankizumabum la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
- orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- infecție HIV sau SIDA
- sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximabum necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
- afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
- administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
- orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSİ, PSSI, ESİF respectiv $PGA \leq 2$) cu un

obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever.

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI, cDLQI, IDLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ moleculă mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximabum, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ moleculă mică cu acțiune intracelulară
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.

Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ moleculă mică cu acțiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) și DLQI cDLQI, IDLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

* nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu moleculă mică cu acțiune intracelulară

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice – la 3 luni

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulară prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI cDLQI, IDLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu acțiune intracelulară

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) sau PGA ≤ 2 și DLQI cDLQI, IDLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF,) și PGA ≤ 2 - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual

Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT ≥ 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG $\geq 0,35$ UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o

reație adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți și 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 afecțiune cutanată.

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

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Nume pacient:

Semnatura pacient:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Nume si parafa medic:

Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/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/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpi**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/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 puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ _ / _ _ / _ _ _ _

CNP: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐

Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			

Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. 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 și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmoplantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant 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)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA*			
Alte date de laborator semnificative			

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA PROPUȘ:

INIȚIERE ☐ CONTINUARE ☐

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)
(DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)
(DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient/care a produs o reactie adversa (denumire comerciala) (DCI)

Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient (denumire comerciala) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 6 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....
.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie conventională sistemică din momentul inițierii acestora sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și 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 îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog. Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: __/__/____

Anexa Nr. 3**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __
 Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. 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 și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - Napsi			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmo-plantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			

Hemograma:			
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)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐

Agent biologic inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....
.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. Complanța la tratament:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul

CNP copil:

Subsemnării

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

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

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

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

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

44. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 29 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 30, cod (L04AF-AC): ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM1 (concentrația 162 mg - original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM**1 (concentrația 15 mg) cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 30, cod (L04AF): ARTERITA CU CELULE GIGANTE - AGENȚI BIOLOGICI: DCI TOCILIZUMABUM1 (concentrația 162 mg - original și biosimilar) ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: DCI UPADACITINIBUM**1**

Arterita cu celule gigante (ACG) este o vasculită care afectează vasele de calibru mare și mediu, respective aorta și ramurile sale principale (artera temporală, artera carotidă, arterele vertebrale). Afectează predominant adulții ≥ 50 ani, cu incidență maximă la 70-80 ani, fiind mai frecventă la femei (2-3:1).

Tabloul clinic este variabil: cefalee cu debut nou, claudicație maxilară, puls redus/absent la arterele temporale, simptome vizuale (amauroza fugax, pierdere bruscă a vederii), febră, scădere în greutate, oboseală, și simptome polimialgie reumatică (PMR) (rigiditate gât/umeri/centură pelvină). ACG și PMR se suprapun adesea clinic. Implicarea extracraniană duce la claudicație de membre, accident vascular cerebral, anevrisme.

Complicațiile severe includ orbire permanentă (8-28%), AVC, comorbidități asociate (CV, diabet, osteoporoză, fracturi, depresie).

Diagnosticul trebuie pus rapid și corect din cauza riscului de complicații ireversibile.

Obiectivele tratamentului sunt: controlul rapid al bolii, prevenirea complicațiilor (inclusiv orbirea), minimizarea expunerii la corticosteroizi, obținerea remisiunii susținute fără corticosteroizi.

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul Arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienții adulți.

II. Criterii de includere a unui pacient în tratamentul cu Tocilizumabum sau Upadacitinibum:

2. Criterii de includere:

- **Diagnostic confirmat** de arterită cu celule gigante (boală nou diagnosticată sau recidivantă, în ultimile 6 săptămâni)
- **Forme active de boală**, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR ≥ 1 mg/dl. Conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice ale VSH-ului și CRP-ului).
 - Simptome (de exemplu):
 - debut nou de cefalee localizată persistentă
 - simptome constituționale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
 - claudicație de mandibulă și/sau limbă
 - simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie

- simptome de polimialgie reumatică
- claudicație de membre
- Semne (de exemplu):
 - sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
 - sensibilitatea scalpului
 - scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
 - modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;

– **Pacienți adulți**

– **Lipsa contraindicațiilor**

– **Neresponsivitatea la una dintre terapii nu constituie criteriu de excludere pentru cealaltă**

3. Criterii de excludere:

- ACG tratată anterior cu Tocilizumabum (162 mg/săpt. s.c.)/ Upadacitinibum (15mg/zi p.o.), la care pacientul nu a răspuns
- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times$ LSN.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:

III.A. TOCILIZUMABUM (original și biosimilar):

Tocilizumabum, 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la inițierea terapiei, în funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică.

Tocilizumabum 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuală de tratament durează 52 săptămâni, după care continuarea terapiei se face doar în cazul persistenței activității bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumabum 162 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau
- VSH ≥ 30 mm/h și/sau
- PCR $\geq$ limita superioară a valorilor normale.

Tocilizumabum nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumabum 162 mg făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până la 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN. Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule x 10 ⁹ /l)	Acțiune
NAN > 1	Mentținerea dozei
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10 ⁹ /l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

III. B. UPADACITINIBUM:

Doza recomandată de Upadacitinibum este de 15 mg o dată pe zi, oral, în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 de săptămâni de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică.

Upadacitinibum 15 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Având în vedere natura cronică a ACG, Upadacitinibum 15 mg o dată pe zi poate fi continuat în monoterapie după întreruperea administrării de corticosteroizi.

Continuarea tratamentului peste durata de 52 de săptămâni trebuie ghidată de activitatea bolii, recomandarea medicului curant și alegerea pacientului.

Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, precum și cu DMARDs biologice sau alți inhibitori ai JAK nu a fost evaluată în studii clinice și nu este recomandată, deoarece nu se poate exclude riscul de efect imunosupresor adițional. Metotrexat poate fi administrat în asociere cu Upadacitinibum.

Tratamentul cu Upadacitinibum 15 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau
- VSH ≥ 30 mm/h și/sau
- PCR $\geq$ limita superioară a valorilor normale.

Upadacitinibum în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în această situație nu a fost stabilită, reluarea tratamentului făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi. Corticosteroizii trebuie să fie administrați în conformitate cu decizia medicală și ghidurile din practica clinică.

Recomandări și acțiuni în urma monitorizării rezultatelor testelor de laborator

Parametrul de laborator	Acțiune	Recomandare privind monitorizarea
Număr absolut de neutrofile (NAN)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAN este $< 1 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAN revine peste acest prag.	Se evaluează la momentul inițial și apoi nu mai târziu de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. Ulterior, se evaluează în funcție de managementul individual al pacientului.
Număr absolut de limfocite (NAL)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAL este $< 0,5 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat odată ce valoarea NAL revine peste acest prag.	
Hemoglobină (Hb)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă Hb este < 8 g/dl și poate fi reluat odată ce valoarea Hb revine peste acest prag.	
Transaminaze hepatice	Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă se suspectează leziuni hepatice induse de medicament.	Se evaluează la momentul inițial și ulterior, conform managementului uzual al pacientului.
Lipide	Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemiei.	Se evaluează timp de 12 săptămâni după inițierea tratamentului și, ulterior, conform ghidurilor clinice internaționale pentru managementul hiperlipidemiei.

IV. Contraindicații/ Precauții

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumabum/Upadacitinibum
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției. Tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum nu trebuie inițiat la pacienți care prezintă o infecție gravă activă, inclusiv infecții localizate.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumabum/Upadacitinibum la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predis pune la infecții.
- Sarcină și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumabum/Upadacitinibum deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumabum/Upadacitinibum.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumabum/Upadacitinibum să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumabum/Upadacitinibum sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de inițiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.
- În cazul în care pacientul dezvoltă herpes zoster, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Upadacitinibum până la remiterea episodului.
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumabum la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub $2 \times 10^9/l$.
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$.
- Nu este recomandată administrarea Upadacitinibum la pacienții cu valori ale numărului absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumabum la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times$ LSN. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B). Upadacitinibum nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (clasă Child-Pugh C) severă.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă în timpul tratamentului cu Tocilizumabum.
- Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu se recomandă la subiecți cu boală renală în stadiu final. Nu este necesară ajustarea dozei de Upadacitinibum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
- Tocilizumabum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceratie intestinală sau diverticulită. Upadacitinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care pot prezenta risc de perforație gastro-intestinală.

- Upadacitinibum trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții: cu vârsta de 65 de ani și peste; cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată); cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazii).

V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

- Pacienții tratați cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descrise mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic).
- Monitorizarea poate include evaluare imagistică vasculară (ecografie Doppler a arterelor temporale și extracraniene) în centre cu expertiză, ca metodă complementară evaluării clinice, în special la pacienții tratați cu inhibitori de IL-6 (Tocilizumabum), în cazul suspiciunii de recădere cu markeri inflamatori normali sau în contextul necesității evaluării oportunității prelungirii terapiei peste 52 de săptămâni.
- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR $\geq$ limita superioară a valorilor normale.
- În cazul apariției unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumabum (162 mg)/Upadacitinibum (15 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asociere.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Reacții adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei
- Lipsa răspunsului la tratament

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă.

Obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic/sintetic țintit.”

45. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 30 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 31, cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM**1 (original și biosimilar) și DCI AVACOPAN**1Ω cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 31, cod (L01XC-L04AJ): VASCULITE ANCA POZITIVE - DCI RITUXIMABUM1 (original și biosimilar) și DCI AVACOPAN**1Ω**

1. INTRODUCERE

I.1. Definiție/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamația necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare și venule și asociate cu prezența de anticorpi circulanți anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 – 96% dintre pacienți.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entități clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică a tractului respirator și inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică și frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune în absența inflamației granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică și bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali și eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

Țintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) și mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescență indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofililor și în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară și distrucția peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ținte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina și lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene țintă în vasculite PR3-ANCA pozitive și vasculite MPO-ANCA pozitive definește mai bine grupe omogene de pacienți decât elementele clinico-patologice prezentate și lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificați.

Există frecvențe diferite ale PR3-ANCA și MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienții cu GPA au PR3-ANCA și 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecțiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. Propiltiouracil) și siliciu au fost implicați în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate crescute secundare evoluției ciclice cu remisiuni și recăderi și reacțiilor adverse secundare medicației utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidență anuală pentru GPA, PAM și GEPA sunt respectiv 2,1 – 14,4, 2,4 – 10,1 și 0,5 – 3,7/milion, prevalența vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 – 184/milion. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 – 91%, 45 – 76% și 60 – 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022 au fost rezultatul celui mai mare studiu asupra vasculitelor ANCA pozitive, având specificitate și sensibilitate superioare criteriilor anterioare.

Aceste criterii se aplică pacienților care au diagnosticul de vasculită de vase mici/medii stabilit și au fost excluse diagnostice alternative care mimează vasculita.

a) Criteriile de clasificare GPA (Granulomatoza cu poliangiită)

Criterii clinice:

- Rinoree sanguinolentă, ulceratii, cruste, congestie, obstrucție, defect septal/perforație – (+3)
- Afectarea cartilajului (piramida nazală, auricular), disfonie sau stridor, afectare endobronșică, nas în ș-a- (+2)
- Hipoacuzie de transmisie sau neurosenzorială – (+1)

Criterii paraclinice (de laborator , imagistice, histopatologie)

- cANCA sau anti-PR3 pozitivi - (+5)
- Afectare pulmonară (noduli, mase tumorale, caverne)- (+2)
- Biopsie – Granuloame, inflamație granulomatoasă sau celule gigante - (+2)
- Afectarea sinusurilor nazale/paranazale - (+1)
- Glomerulonefrită pauci-imună – biopsie – (+1)
- pANCA sau Ac anti MPO pozitivi – (-1)
- eozinofilie $\geq 1 \times 10^9/L$ – (-4)

Se adună scorurile pentru cei 10 itemi, un scor ≥ 5 este necesar pentru clasificarea ca GPA

b) Criteriile de clasificare GEPA (Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită)

Criterii clinice:

- Boală obstructivă respiratorie – (+3)
- Polipi nazali – (+3)
- Mononevrită multiplex – (+1)

Criterii paraclinice

- Eozinofilie – (+5)
- Biopsie – inflamație extravasculară cu predominanța eozinofilelor – (+2)
- cANCA sau Ac anti PR3 pozitivi – (-3)
- hematurie – (-1)

Se adună scorurile pentru cei 7 itemi, un scor ≥ 6 este necesar pentru clasificarea ca GEPA

c) Criteriile de clasificare PAM (Poliangiita microscopică)

Criterii clinice

- Afectare nazală: rinoree sanguinolentă, ulcerații, cruste, congestie, obstrucție, defect septal/perforație- (-3)

Criterii paraclinice

- pANCA pozitivi sau anticorpi anti-MPO pozitivi – (+6)
- Boală pulmonară interstițială obiectivată imagistic- (+3)
- Biopsie renală – Glomerulonefrită pauci-imună – (+3)
- cANCA sau Ac anti PR3 pozitivi – (-1)
- eozinofilie $\geq 1 \times 10^9/L$ – (-4)

Se adună scorurile pentru cei 6 itemi, un scor ≥ 5 este necesar pentru clasificarea ca PAM

II.2. Evaluare

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activității bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe și sisteme afectate și evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activității bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin activă.
- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

Definițiile consensuale EULAR pentru stările de activitate a bolii în vasculitele ANCA pozitive:

Boală activă : prezența semnelor și simptomelor tipice sau a altor caracteristici tipice (glomerulonefrita sau nodulii pulmonari) ale vasculitei active.

Remisiune : absența semnelor, simptomelor sau a altor caracteristici tipice ale vasculitei active, cu sau fără terapie imunosupresoare.

Remisiune susținută: absența semnelor, simptomelor sau a altor caracteristici tipice ale vasculitei ANCA pozitive, pe o perioadă de timp definită, cu sau fără terapie imunosupresoare.

Răspuns: reducerea cu $\geq 50\%$ a scorului de activitate al bolii și absența unor noi manifestări

Recidivă: recurența unei forme de boală activă după o perioadă de remisiune.

Boală refractară: semne , simptome sau alte caracteristici nemodificate sau accentuate ale vasculitei ANCA pozitive după o perioadă de terapie standard de inducție. Trebuie excluse leziunile de organ, infecțiile, efectele secundare ale tratamentului sau comorbiditățile ca și cauze potențiale ale manifestărilor persistente sau agravate ale bolii.

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecția terapiei fiind făcută în funcție de forma de boală, terapiile anterioare, complicațiile induse de boală sau de tratament și caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidității și mortalității în acest grup de boli, transformându-le din boli potențial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni și recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalența crescută a GPA și a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice și a posibilităților evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Conform ultimelor recomandări EULAR publicate în 2022, tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele etape: inducția remisiunii și menținerea remisiunii.

III.2. RITUXIMABUM

Rituximabum (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafața limfocitelor B, inducând depleția celulelor B implicate în producția de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaționale controlate și cu recomandările EULAR publicate în 2022, RTX este indicat atât în terapia de inducție a remisiunii cât și în terapia de menținere a remisiunii la pacienții cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) și poliangiita microscopică (PAM) severe, active.

a. Terapia de inducție a remisiunii

Selecția terapiei imunosupresoare sau biologice de inducție a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală.

- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții fără boală amenințatoare de organ sau de viață se tratează cu **Rituximabum** în combinație cu **glucocorticoizi**; metotrexatul (MTX) sau micofenolat mofetil (MMF) pot fi considerate alternative la RTX.
- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții cu vasculită ANCA pozitivă la debut amenințatoare de organ/viață, are scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate, se realizează Rituximabum (RTX) sau ciclofosfamidă (CF) în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. În terapia de inducție a remisiunii la pacienții nou diagnosticați, RTX nu este inferior CF; există o preferință pentru utilizarea RTX în terapia de inducție a remisiunii datorită efectelor secundare, pe termen lung ale CF. Unul dintre efectele secundare este reducerea rezervei ovariene și inducerea insuficienței ovariene premature precum și infertilitate masculină astfel încât Rituximabum este de elecție la pacienții care doresc să-și prezerveze potențialul fertil. CF este asociată cu neoplasmul de vezică urinară, insuficiența medulară, sindromul mielodisplazic și alte malignități, astfel încât utilizarea preferențială a Rituximabum reduce riscul de neoplazii la pacienții cu vasculită. Durata terapiei de inducție este de 3-6 luni. “Ținta terapiei de inducție” la 3 – 6 luni este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în absența terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boală inactivă cu BVAS = 0 în absența tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boală inactivă cu BVAS = 0 în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).
- Terapia de inducție a remisiunii la pacienții cu recădere a bolii se face **preferențial cu Rituximabum** (studiile au arătat superioritatea acestuia comparativ cu Ciclofosfamida, ratele de remisiune la 6 și 12 luni fiind semnificativ mai mari în cazul Rituximabum). Sunt date limitate în sprijinul utilizării CF la pacienții cu recădere după inducția remisiunii cu Rituximabum, iar riscul de malignități este crescut în cazul administrării repetate a curelor de CF.

Glucocorticoizii reprezintă o componentă importantă a terapiei de inducție a remisiunii. Doza inițială recomandată este de 50-75 mg prednison sau echivalent pe zi, în funcție de greutatea pacientului. Ulterior, se recomandă scăderea treptată a dozei până la atingerea unei doze de 5 mg Prednison sau echivalent la 4-5 luni de la inițierea corticoterapiei. Cea mai frecventă cauză a mortalității la pacienții cu PAM sau GPA în primul an de la debut este reprezentată de infecțiile severe. Dozele mari de glucocorticoizi contribuie la creșterea riscului infecțios, astfel încât reducerea expunerii la glucocorticoizi reprezintă o prioritate.

Unele studii indică faptul că o doză mai mică de corticosteroid (0.5 mg/kgc) pentru terapia de inducție a remisiunii în vasculitele ANCA pozitive în asociere cu Rituximabum prezintă rate de remisiune similare dozei standard, însă se reduc semnificativ efectele adverse, în special infecțiile severe. Administrarea puls-urilor intravenoase de metilprednisolon (1000-3000 mg), deși o practică frecventă, nu prezintă argumente bazate pe dovezi, fiind recomandate doar în cazul afectării renale severe cu RFG ≤ 50 ml/min/1.73m² sau hemoragiei alveolare difuze.

b. Terapia de menținere a remisiunii

- Terapia de menținere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 – 3 ani este efectuată cu scopul de a menține inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în vederea diminuării “damage-ului” tisular indus de boală sau de tratament, Rituximabum este de elecție pentru terapia de menținere a remisiunii, fiind superior ca eficacitate Azatioprinei sau Metotrexatului. Azatioprina

și Metotrexatul sunt similare ca eficacitate, însă inferioare Rituximabum, fiind indicate doar în cazul contraindicațiilor la RTX (de exemplu reacții alergice, hipogamaglobulinemie severă, necesitatea vaccinării urgente).

- Terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul etapei de menținere a remisiunii și care se asociază cu creșterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducție a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor. RTX este de preferat în recădere.
- Se recomandă continuarea terapiei de menținere a remisiunii pentru 24-48 luni în GPA și PAM după inducția remisunii unei boli la debut. Terapia cu durată mai îndelungată poate fi considerată la pacienții cu recădere sau la cei cu risc crescut de recădere, dar trebuie avute în vedere preferința pacientului și riscul de imunosupresie continuă.

c. Criterii de includere a pacienților cu GPA și PAM în tratamentul cu RTX (original și biosimilar)

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original și biosimilar) este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

- vârsta peste 18 ani;
- confirmarea diagnosticului de granulomatoză cu poliangiită sau poliangiită microscopică: Pentru pacienții cu GPA/PAM se utilizează criteriile de clasificare ACR/EULAR 2022. Biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezența de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici și/sau granuloame perivascularare sau extravascularare (cu documentație doveditoare) numai în situația când este posibilă efectuarea ei.
- ANCA pozitiv (PR3 sau MPO)
- confirmarea gradului de activitate a bolii:
 - forme severe active de GPA și PAM de tip boală amenințătoare de organ sau boală amenințătoare de viață (afectare renală severă și progresivă; afectare pulmonară severă și progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă și oculară severă și progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducție a remisiunii) cu BVAS ≥ 3 .
- Pentru menținerea remisiunii GPA sau PM după inducția remisunii cu RTX sau CF tratamentul cu RTX este de elecție, conform ultimelor recomandări EULAR 2022, ultimele studii indicând superioritatea acestuia în prevenirea recăderilor, comparativ cu AZA; Azatioprina sau MTX pot fi considerate alternative.
- Absența contraindicațiilor la Rituximabum.

d. Screening-ul necesar anterior inițierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

d.1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienți indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma

release assays): QuantiFERON TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an.

d.2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei biologice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminase hepatice înainte de inițierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

e. Schema de administrare a Rituximabum (original si biosimilar)

e.1. Schema de administrare a Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM severe, active:

- 375 mg/m² săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.
- precedat de pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1 – 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la 5 mg/zi la 5 luni și renunțarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării “țintei” terapiei de inducție a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) conform recomandărilor EULAR 2022:

Doze uzuale profilactice:

- **1 comprimat (80/400 mg) zilnic, SAU**
- **1 comprimat (80/400 mg) de 2 ori/zi, de 3 ori pe săptămână** (ex. luni-miercuri-vineri)

Alternativ:

- 1 comprimat „forte” (160/800 mg) de 3 ori pe săptămână

Durata:

- Pe toată perioada imunosupresiei + 3-6 luni de la ultima doză de Rituximabum.
- Până când doza de corticoid scade sub 15 mg/zi și imunosupresia este redusă

e.2. Schema de administrare a Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM sever active

- 2 perfuzii a 500 mg intravenos, separate printr-un interval de 2 săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie de 500 mg intravenos la interval de 24 săptămâni.
- Se poate reduce intervalul de administrare a dozei de 500 mg la 4 luni sau se poate crește dozei la 1 g la 6 luni în cazul recăderilor.

Administrarea Rituximabum (original și biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților cu risc crescut de recurență a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menținere a remisiunii până la 5 ani.

După inducția remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar), tratamentul de menținere a remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de Rituximabum (original și biosimilar).

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menținere a remisiunii cu Rituximabum (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii.

f. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar)

f.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM active sever:

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:
 - I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
 - a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
 - a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:
 - examen clinic
 - investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
 - evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
 - evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
 - evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
 - determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

f.2. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM active sever:

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face la 24 săptămâni
- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face cu:
 - examen clinic
 - investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
 - evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
 - evaluarea “damage-ului” indus de boală sau tratament: VDI
 - evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
 - determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

g. Contraindicații și criterii de excludere a Rituximabum (original și biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive:

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienții cu hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienții cu infecții cronice active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
- pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.
- sarcina și alăptarea.
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
- atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- pierderea calității de asigurat.

III.3. AVACOPAN

Avacopan este un antagonist selectiv al receptorului uman al complementului 5a (C5aR1 sau CD88) și inhibă în mod competitiv interacțiunea dintre C5aR1 și anafilatoxina C5a.

Blocarea specifică și selectivă a C5aR1 de către Avacopan reduce efectele proinflamatorii ale C5a, care includ activarea, migrarea și aderența neutrofilelor la locurile de inflamație a vaselor sanguine mici, retragerea celulelor endoteliale vasculare și permeabilitate.

Avacopan este un medicament nou inclus în managementul standard al vasculitelor ANCA pozitive, în combinație cu RTX sau CF în scopul reducerii semnificative a expunerii la GC. Această indicație se bazează pe rezultatele studiului randomizat, placebo controlat ADVOCATE. Categoriile de pacienți care prezintă cel mai mare beneficiu în cazul administrării Avacopan sunt cei care au risc crescut de a dezvolta reacții adverse la GC și cei cu glomerulonefrită și degradarea rapidă a funcției renale.

a. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Avacopan este indicat în asociere cu o schemă terapeutică cu Rituximabum sau ciclofosamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu **Granulomatoza cu poliangiită (GPA)** sau **Poliangiita microscopică (MAP)**, forme active, severe.

b. Criterii de includere în tratament:

Pacientul trebuie să îndeplinească cumulativ următoarele criterii:

- Vârsta ≥ 18 ani
- Diagnostic confirmat de:
 - Granulomatoză cu poliangiită (GPA) sau
 - Poliangiită microscopică (MPA)
- ANCA pozitiv (PR3 sau MPO)
- Boală activă (BVAS > 0)
- Absența contraindicațiilor la Avacopan
- numărul de leucocite este $\geq 3,5 \times 10^9/l$, numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de limfocite este $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

c. Contraindicații pentru tratamentul cu Avacopan

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP-ul Avacopan

d. Criterii de excludere a tratamentului cu Avacopan la pacienții cu vasculite:

- Vasculite non-ANCA
- Forme eozinofilice (ex. GEPA)
- Insuficiență hepatică severă
- Infecții active severe necontrolate
- Hepatită virală active
- Sarcina sau alăptarea
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- Pierderea calității de asigurat

e. Schema terapeutică:

Doza recomandată (adulți) este de 30 mg de două ori pe zi (echivalent cu 3 capsule a câte 10 mg, administrate dimineața și seara). Avacopan se administrează în combinație cu RTX sau CF.

RTX se administrează în doză de 375 mg/m² săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni. La 12 săptămâni de la înțierea tratamentului cu Avacopan se face evaluarea răspunsului la tratament. Dacă se obține remisiunea (completă sau parțială), se continuă tratamentul cu Avacopan până la 52 de săptămâni și tratamentul cu RTX, conform recomandărilor de la pct III.2.b.

Mod de administrare:

Se administrează **oral, împreună cu alimentele**, capsulele se înghit întregi, fără a fi deschise sau zdrobite.

Durata tratamentului este de obicei până la 52 săptămâni, conform protocolului pentru inducerea și menținerea remisiunii, dar durata exactă este stabilită de medicul specialist. Nu există date care să susțină utilizarea Avacopan mai mult de 1 an.

Ajustări de doză:

- **Insuficiență hepatică severă:** nu este recomandat tratamentul cu Avacopan.
- **Insuficiență renală:** în general nu necesită ajustare. Nu a fost studiat la pacienții cu rată estimată de filtrare glomerulară $\leq 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ care fac dializă sau care au nevoie de dializă sau schimb de plasmă.
- **Interacțiuni medicamentoase:**
 - Se evită asocierea cu **inductori puternici CYP3A4** (ex. rifampicină).
 - Poate necesita ajustare dacă este administrat cu **inhibitori puternici CYP3A4** (ex. ketoconazol).

f. Monitorizarea răspunsului la tratament și a efectelor adverse ale pacienților tratați cu Avacopan

f.1. Monitorizarea răspunsului la tratament cuprinde:

- Evaluarea clinică care urmărește scăderea simptomelor sistemice: febră, fatigabilitate, scădere ponderală și ameliorarea afectării de organ: renală (reducerea hematuriei, proteinuriei, stabilizarea/ameliorarea creatininei), pulmonară (reducerea dispneei, hemoptiziei), ORL, cutanată (remiterea leziunilor)
- Scoruri de activitate (ex: BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score)
- Analize de laborator:
 - Creatinină serică, eGFR – la 2–4 săptămâni inițial, apoi periodic
 - Sumar urină și proteinurie
 - CRP, VSH
 - Hemoleucogramă completă
 - Transaminaze (ALT, AST) – monitorizare atentă
 - ANCA (nu este marker fidel de activitate, dar poate fi urmărit în context clinic)

Frecvența monitorizării răspunsului la tratamentul cu Avacopan:

- Lunar în primele 3 luni
- Apoi la 3 luni, în funcție de evoluție și schema asociată

f.2 Monitorizarea efectelor adverse ale pacienților tratați cu Avacopan:

- Reacții adverse frecvente: greață, cefalee, diaree, infecții ale tractului respirator superior
- Efecte adverse importante
 - Hepatotoxicitate: creșteri ale ALT/AST
 - Monitorizare: transaminaze înainte de inițiere, lunar în primele 6 luni
 - Oprirea temporară dacă ALT/AST $>3 \times \text{LSVN}$ sau $>5 \times \text{LSVN}$;
 - Întreruperea permanentă a tratamentului trebuie luată în considerare dacă:
 - ALT sau AST $>8 \times \text{LSVN}$,
 - ALT sau AST $>5 \times \text{LSVN}$ pentru mai mult de 2 săptămâni,
 - ALT sau AST $>3 \times \text{LSVN}$ și bilirubina totală $>2 \times \text{LSVN}$ sau raportul normalizat internațional (INR) $>1,5$,
 - ALT sau AST $>3 \times \text{LSVN}$ cu apariția de oboseală, greață, vărsături, durere sau sensibilitate în cadranul superior drept, febră, erupție cutanată și/sau eozinofilie ($>5\%$),
 - a fost stabilită o asocieră între Avacopan și disfuncția hepatică.
- Riscul infecțios este crescut în cazul administrării Avacopan fiind necesar screening pre-terapie (HBV, HCV, TB) și monitorizarea atentă clinică, mai ales că Avacopan se administrează concomitent cu alte imunosupresoare.
- Efecte adverse hematologice: numărul de leucocite trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați conform indicațiilor clinice și ca parte a urmăririi de rutină a stării de bază a pacientului. Tratamentul cu Avacopan nu trebuie inițiat dacă numărul de leucocite este $< 3,5 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de neutrofile este $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de limfocite este $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$.
- Interacțiuni medicamentoase: Avacopan este metabolizat prin CYP3A4, astfel încât:
 - trebuie evitată asocieră inductori puternici ai CYP3A4 (ex: rifampicină), interacțiune ce poate duce la pierderea eficacității Avacopan,
 - trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (ex: ketoconazol). Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica o potențială creștere a reacțiilor adverse din cauza expunerii crescute la Avacopan.
 - trebuie manifestată precauție atunci când utilizați concomitent produse medicinale care sunt substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (fentanil, sirolimus și tacrolimus)

g. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament

- **Remisiune completă definită prin:** BVAS = 0 și absența necesarului de glucocorticoizi
- **Răspuns parțial evidențiat prin:** reducerea semnificativă a scorului BVAS și stabilizarea funcției renale
- **Eșec terapeutic** exprimat prin progresia afectării de organ recădere majoră

IV. Prescriptori

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

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

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
 - tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
 - tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
 - boală nou diagnosticată
 - boală cu recădere
 - boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creșterea scretininei cu > 30%)
 - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidități
- medicație
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activității bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanț biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX /Avacopan (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic/de sinteză recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

Pentru inițierea terapiei biologice cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan. Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleași criterii de protocol ca și medicul prescriptor care inițiază și supraveghează tratamentul cu RTX (original și biosimilar) sau Avacopan.

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

Anexa Nr. 1

Birmingham Vasculitis Activity Score – versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgie/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absența pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficiența cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamație glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere încețoșată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 – 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 – 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creșterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreție nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavități - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronșică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficiență respiratorie	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absența pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absența pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicație > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate și mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbire (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucție a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreție cronică/cruste - colaps al șei nasului/perforație septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecție - insuficiență mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respirației - afectarea funcției pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficiență gonadală - insuficiență medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifați un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- ☐ Nu am probleme în a mă deplasa
- ☐ Am unele probleme în a mă deplasa
- ☐ Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- ☐ Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
- ☐ Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
- ☐ Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activități obișnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activități în familie, timp liber)

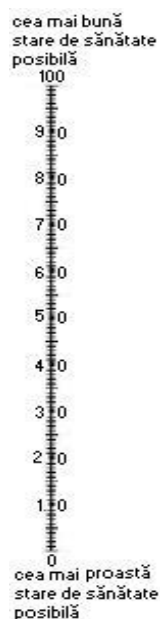
- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
- ☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
- ☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activitățile mele obișnuite

Durere/Stare de disconfort

- ☐ Nu am dureri sau stare de disconfort
- ☐ Am dureri sau o stare de disconfort moderate
- ☐ Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Neliniște/Deprimare

- ☐ Nu sunt neliniștit/ă sau deprimat/ă
- ☐ Sunt moderat neliniștit/ă sau deprimat/ă
- ☐ Sunt extrem de neliniștit/ă sau deprimat/ă



Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteți imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteți imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicați pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceți acest lucru cu un X pe scara din dreapta.”