



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 191 (XXXV) — Nr. 216 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Joi, 16 martie 2023

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 689/157/2023 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora

3–60

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 689 din 10 martie 2023

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 157 din 13 martie 2023

ORDIN

privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 4.878/2023 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 1.058 din 13.03.2023 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din 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,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I. — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,
Cătălin Vișean,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Adela Cojan

*) Ordinul nr. 689/157/2023 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 216 din 16 martie 2023 și este reprodus și în acest număr bis.

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, după poziția 335 se introduc șase noi poziții, pozițiile 336 - 341, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
336	L01CD01	PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)
337	L03AX03	VACCIN BCG
338	L04AC07	TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)
339	L04AC08	CANAKINUMABUM
340	M09AX09	ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC
341	L01EE04	SELUMETINIB

- 2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicația terapeutică

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib, în asociere cu tratament hormonal, este indicat în tratamentul adjuvat al pacienților adulți cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)-negativ și ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.

La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Sex feminin
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

B. Cancer mamar incipient

- femei și bărbați cu cancer mamar incipient HR-pozitiv, HER2-negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc înalt de recidivă
- Riscul înalt de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice și anatomopatologice:
 - fie ≥ 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi,
 - fie 1-3 ganglioni limfatici axilari pozitivi și cel puțin unul dintre criteriile următoare:
 - dimensiune a tumorii ≥ 5 cm
 - tumoră de grad histologic 3 (G3)
- Pacienții pot primi un tratament locoregional cu intenție curativă (asociat sau nu cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă), pe care să-l finalizeze înainte de inițierea terapiei cu abemaciclib în combinație cu terapie hormonală și să se fi recuperat de pe urma reacțiilor adverse acute ale oricărui tratament specific efectuat anterior
- Pot fi incluși pacienți care au primit deja până la 12 săptămâni de tratament hormonal adjuvant înainte de inițierea abemaciclib și care au mai puțin de 16 luni de la intervenția chirurgicală definitivă
- Vârsta minimă 18 ani, status de performanță ECOG 0-1

2. Criterii de excludere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

B. Cancer mamar incipient

- Pacienți cu cancer mamar inflamator
- Pacienți cu tratament endocrin anterior preventiv pentru cancer mamar (tamoxifen sau inhibitor de aromatază) sau raloxifen
- Metastaze la distanță
- Istoric de cancer mamar anterior, cu excepția carcinomului ductal in situ tratat prin monoterapie locoregională cu mai mult de 5 ani înainte

III. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib trebuie administrat continuu, pe o **perioadă de doi ani** sau până la **recidiva bolii** sau **apariția toxicității** inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Modificările dozei de ABEMACICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

	Doza de Abemaciclib ca tratament asociat
Doza recomandată	150 mg de două ori pe zi
Prima ajustare a dozei	100 mg de două ori pe zi
A doua ajustare a dozei	50 mg de două ori pe zi

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina și alăptarea. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepția cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului și timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală și să anunțe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare.

La pacienții ce prezintă BPI (Boală pulmonară interstițială)/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

- Tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$, iar valoarea hemoglobinei $\geq 8 \text{ g/dl}$.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzător indicației pentru care este administrat – boala avansată (metastatică) sau în adjuvantă.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive

VII. Întreruperea tratamentului:

A. La pacienții cu cancer mamar avansat sau metastatic se întrerupe tratamentul la apariția:

- Progresiei bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi

B. La pacienții cu cancer mamar incipient se întrerupe tratamentul după 2 ani de la inițiere sau la apariția recidivei bolii sau apariția toxicității inacceptabile

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicul în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul în specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (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:

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

2. Criterii de excludere:

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

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

Posologie

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

Modificare doză datorită efectelor secundare

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

IV. Contraindicații:

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

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

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispute la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Contracepția la bărbați și femei

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

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

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

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA;

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

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

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

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

c) decizia medicului;

d) decizia 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.”

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

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

I. Indicația terapeutică:

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

Indicația 1:

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

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

Indicația 2:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)
- minim 1 an de la terminarea tratamentului local cu viză curativă (prostatectomie radicală, radioterapie) sau al ADT adjuvante, după caz.

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galterterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);

- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)*;
- hipertensiune arterială necontrolată*.
- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*;

Doar pentru indicația 1:

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

Doar pentru indicația 2:

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

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

III. Tratament:**Posologie**

Forma farmaceutică – comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare – cutie cu 120cp.

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

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

IV. Contraindicații:

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

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

Categorii speciale de pacienți

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

nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale – riscul pentru apariția convulsiilor

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

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

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*:

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

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*:

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

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

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

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

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.”

- 5. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 335 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml) cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)

A. Cancer de sân metastatic

I. Indicația terapeutică

Monoterapia cu paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) 5 mg/ml este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienții adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficient și pentru care tratamentul standard conținând antraciclină nu este indicat.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu cancer al glandei mamare confirmat histopatologic în stadiu metastatic confirmat imagistic / histopatologic

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doza și mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația de 6 mg/ml. Doza recomandată este de 260 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului se stabilește de medicul curant în funcție de criteriile clinico-biologice care evaluează răspunsul la tratament, sau până la apariția toxicităților.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân

La pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³ timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului, doza trebuie redusă la 220 mg/m² pentru administrările ulterioare. În urma reapariției neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m². Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1500 celule/mm³. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale $> 1,5$ și $\leq 5 \times \text{LSN}$ și $\text{AST} \leq 10 \times \text{LSN}$) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienții cu funcție hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri.

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

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie retratați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Adenocarcinom pancreatic metastatic**I. Indicația terapeutică**

În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:**1. Criterii de includere:**

- Pacienți adulți cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boală – boala metastazată confirmat imagistic / histopatologic
- Număr absolut de granulocite de minimum 1500 ($\times 10^6 / l$) și un număr de trombocite de 100000 ($\times 10^6 / l$) (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

2. Criterii excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

III. Tratament

Doze și mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația de 6 mg/ml.

Doza recomandată de paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m², administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m² administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării paclitaxel în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienți cu adenocarcinom pancreatic

Nivel de dozare	Doza de paclitaxel (mg/m ²)	Doza de gemcitabină (mg/m ²)
Doza completă	125	1000
Prima reducere a nivelului de dozare	100	800
A doua reducere a nivelului de dozare	75	600
Dacă este necesară reducerea suplimentară a nivelului de dozare	Se întrerupe tratamentul	Se întrerupe tratamentul

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie și/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienți cu adenocarcinom pancreatic

Ziua intervalului	Numărătoare NAN (celule/mm ³)		Număr de trombocite (celule/mm ³)	Doza de paclitaxel	Doza de gemcitabină
Ziua 1	< 1500	SAU	< 100000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
Ziua 8	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:					
Day 15	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu nivelul de dozare din ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari (LEU) SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:					
Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8	
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	

Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:				
Ziua 15	≥ 1000	ȘI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare și se continuă cu factori de creștere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 2 niveluri de dozare de la dozele din ziua 1
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; LEU=leucocite

Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic

Reacții adverse la medicament (RAM)	Doza de paclitaxel	Doze de gemcitabină
Neutropenie febrilă: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și $\text{NAN} \geq 1500$; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	
Neuropatie periferică: de gradul 3 sau 4	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la \leq Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	Se tratează cu aceeași doză
Toxicitate cutanată: de gradul 2 sau 3	Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare ^a ; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă	
Toxicitate gastrointestinală: Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la \leq Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare ^a	

^aVezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pentru paclitaxelum și gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm³.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabine

Este necesară prudență deosebită, în special la pacienții care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

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

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm³, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm³.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile
- apariția sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)
- apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (în timpul tratamentului cu gemcitabină)

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

C. În asociere cu Atezolizumab sau Pembrolizumab

Pentru indicații, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.”

- 6. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 336 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG

I. Indicația terapeutică

Tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienti cu carcinom urotelial al vezicii urinare confirmat histopatologic, după rezecția trans-uretrala a unei formațiuni tumorale vezicale în stadii incipiente
- Stadii incipiente de boala – confirmat histopatologic m- pTa, pTis, pT1

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Prezența sindromului infecțios urinar
- Hematurie macroscopică prezentă.
- Infecție activă BK (tuberculoza activă, diagnosticată)

III. Tratament

Forma prezentare: pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

Doza și mod de administrare:

O doză de VACCIN BCG, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie (instilație) endovezicală, corespunde conținutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluție izotonică de clorură de sodiu.

Administrarea în vezică trebuie efectuată nu mai devreme de 14 zile după prelevarea unui eșantion pentru biopsie din tumora sau membrana mucoasă a vezicii urinare sau după rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).

Durata tratamentului:

Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de șase săptămâni consecutive și urmată de un tratament de întreținere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariției tumorii respective, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat.

IV. Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți cu tuberculoză activă sau tratament cu tuberculostatice

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Administrarea intravezicală a produsului nu trebuie efectuată la pacienți:

- cu tulburări ale sistemului imunitar înnascute sau dobândite
- tratați cu imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi, citostatice sau radioterapie)
- în timpul sarcinii, alăptării sau în caz de suspiciune de sarcină
- în caz de infecție a tractului urinar, până la obținerea rezultatelor negative ale unei uroculturi

- în caz de sângerări vezicale semnificative
- în cazul pacienților cu
- mai devreme de 2-3 săptămâni după RUT
- pacienți cu perforații de vezică urinară
- în asociere cu tratament concomitent cu citostatice și tratament cu steroizi administrați sistemic.

Corticoterapia topică nu reprezintă o contraindicație

În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaților acidului acetilsalicilic (aspirina) și unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.

Se recomandă abținerea sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului și utilizarea prezervativelor timp de cel puțin 1 săptămână după administrare.

Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.

După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.

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

Înainte de începerea tratamentului, testul intradermic al tuberculei (testul de sensibilitate la tuberculină, testul PPD) trebuie administrat pacientului, pentru a evalua gradul de reactivitate imuna a pacientului. Când reacția cutanată este severă sau când diametrul acesteia depășește 1 cm (reacția care depășește 6 mm în diametru este considerată pozitivă), trebuie să se renunțe la imunoterapia planificată. După finalizarea unui tratament de 6 săptămâni, testul intradermic al tuberculei trebuie repetat, pentru a evalua impactul tratamentului asupra reactivității imune generale a pacientului. La unii pacienți, această reactivitate crește considerabil.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.”

- 7. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 337 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg) cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)

I.Indicatia terapeutică:

Arterita cu celule gigante (ACG)

II. Criterii de includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR \geq limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice de VSH și CRP)
 - 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.

2. Criterii de excludere:

- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), 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:

Tocilizumab, 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, funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică

Tocilizumab 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuala de tratament dureaza 52 saptamani, dupa care continuarea terapiei se face doar in cazul persistentei activitatii bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua dupa intrerupere, in cazul acutizarii bolii, definita ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau
- PCR \geq limita superioara a valorilor normale.

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg facandu-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 $10^3/\mu l$)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x $10^3/\mu l$, 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.

IV. Contraindicații/ Precauții:

- Alergie severa sau intoleranță la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub $2 \times 10^9/l$.
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumab 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 predispuce la infecții.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiența renală moderată până la severă
- Sarcina și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceră intestinală sau diverticulită.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumab 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 hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea 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, transaminaze, hemograma, profil lipidic)
- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absența 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 Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asocieră.

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. Înregistrarea datelor în Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

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.”

- 8. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 338 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM cu următorul cuprins:**

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

I. Indicația terapeutică:

- Sindroame febrile periodice

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

- Sindroame periodice asociate cu criopirină

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

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS)
- Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmări următoarele elemente:

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

2. Criterii de excludere:

- Reacții de hipersensibilitate severă sau intoleranță la Canakinumab
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

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

Doze:

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

Adulți, adolescenți și copii ≥ 4 ani:

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

Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală $\geq 7,5$ kg

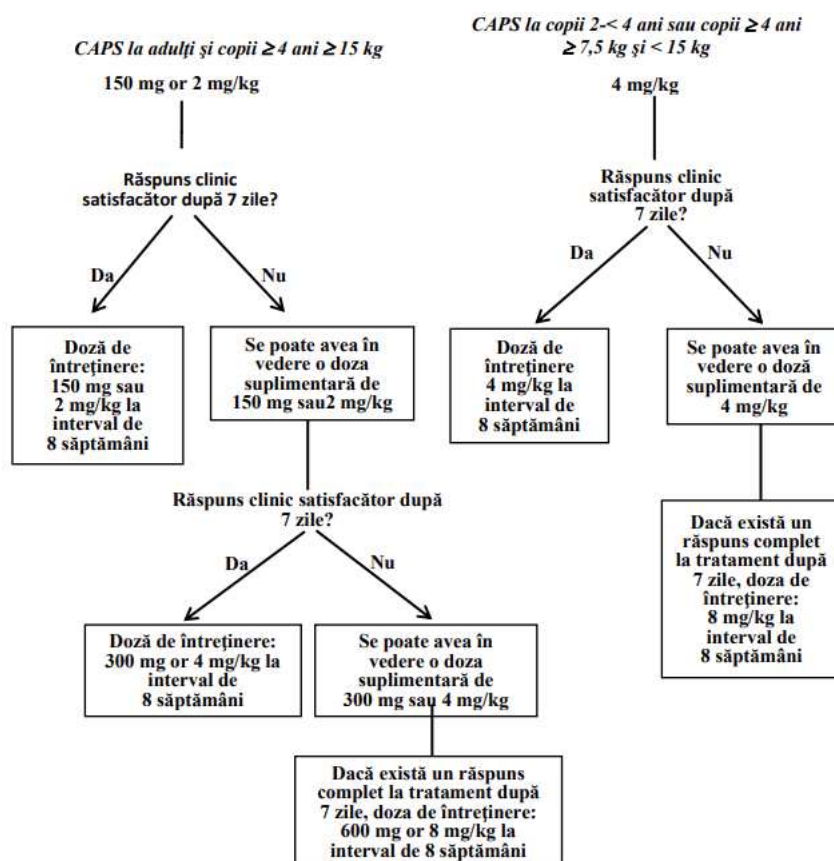
Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

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

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

Mod de administrare: - subcutanată.

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



IV. Contraindicații/ precauții:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

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

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. În cazul apariției unei infecții severe în timpul terapiei cu canakinumab, tratamentul se intrerupe temporar, până la vindecarea infecției.

Screening pentru tuberculoză

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

Neutropenie și leucopenie

Frecvent s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] $< 1,5 \times 10^9/l$) și a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii

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

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

Funcție hepatică

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

Vaccinări

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

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

Reacții adverse:

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

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

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

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

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

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

- pacienții tratați cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

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

9. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 339 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidență de aproximativ 1 la 7-10.000 de nou-născuți.

Boala este determinată de deleția homozigotă (sau deleția heterozigotă asociată cu mutație punctiformă) a genei *SMN1* din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare **deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supraviețuirea neuronilor motori)**. O a doua genă, *SMN2*, situată în apropierea *SMN1*, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinării și trunchiul cerebral și atrofie musculară secundară.

Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parțial compensat de gena *SMN2*. Cu cât numărul de copii ale genei *SMN2* este mai mic, cu atât afecțiunea are o evoluție mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii *SMN2* au fenotipurile cele mai severe de boală.

AMS este o boală severă și progresivă, având risc crescut de complicații și deces prin afectarea respirației și deglutiției.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:

- pacienți cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și diagnostic clinic de AMS de tipul 1 sau
- pacienți cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experiență în tratarea pacienților cu AMS. Evaluarea inițială se realizează în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

A. Obiectivele tratamentului:

1. **Pacienții cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q - îmbunătățirea și/sau menținerea funcției motorii, ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la

necesitatea ventilației asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

2. **Pacienții** cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2* - realizarea/îmbunătățirea achizițiilor motorii (susținerea capului, poziția șezândă fără sprijin și mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilație asistată permanentă și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

B. Criterii de includere (îndeplinite cumulativ):

1. Diagnostic clinic de AMS tip 1, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q

sau

Pacienți simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.

2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg și 13,5 Kg și vârsta < 2 ani (< 24 luni).
3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9) $\leq 1:50$ (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).
4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicației.
5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătății în momentul administrării medicației.
6. Pacienții eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (și să îndeplinească obligatoriu și celelalte criterii de includere):
 - a. Pacienți netratați anterior pentru aceleași indicații.
 - b. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate și aprobate de către Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.
7. Consimțământ informat al aparținătorului/tutorei legal cu privire la administrarea terapiei și compliance la programul administrare și mai ales de monitorizare pre și post-tratament. Până la apariția consensurilor internaționale care să susțină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec prin programul național nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeași indicație în cadrul programelor naționale de tratament.

C. Evaluări clinice și paraclinice obligatorii înainte de inițierea terapiei (cele optionale se vor efectua în funcție de situația clinică):

1. Test genetic care atestă mutația bialelică a genei *SMN1* și determinarea numărului de copii ale genei *SMN2*.
2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor și vaccinurilor efectuate în ultimele 3 luni.
3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.
4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).
5. Determinarea greutății corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creștere ale OMS.

6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.
7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).
8. Evaluarea funcției hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală și directă.
9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactiva, C3, C4. Opțional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecții active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.
10. Evaluarea funcției renale: uree, creatinină, examen sumar urină.
11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei și a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.
12. Coagulograma.
13. Concentrația de troponină-I.
14. Opțional: orice alte examene de specialitate, pe care medicul curant le consideră necesare (de exemplu: neonatologie, pediatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, cardiologie, inclusiv ECG).

D. Criterii de excludere (oricare):

1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta ≥ 2 ani (≥ 24 luni).
2. Titru anticorpi anti AAV9 $> 1:50^*$.
3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilației non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.
4. Infecții active.
5. Alte afecțiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.
6. Teste de laborator modificate, cu relevanță clinică (TGO, TGP $> 2x$ limita superioară normală (LSN); bilirubina > 2.0 mg/dl; creatinina > 1.0 mg/dl; hemoglobina < 8 g/dl sau > 18 g/dl; Leucocite $> 20.000/\text{mmc}$; trombocite $< 50.000/\text{mmc}$).
7. Hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți, alergie sau hipersensibilitate la Prednison.

* În cazul în care titrul de Ac anti AAV9 $> 1:50$, se repetă testul după două săptămâni.

IV .TRATAMENT

A. Doze

Tratamentul constă în perfuzie intravenoasă în doză unică.

Pacienților li se va administra o **doză nominală de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvovec**.

Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului.

În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutate corporală cuprinsă între 3 și 13,5 kg.

Tabelul 1- Doza recomandată în funcție de greutate

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Doza (vg)	Volumul total al dozei ^a (ml)
3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3

7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

^aNOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

B. Mod de administrare

Pacienții care îndeplinesc criteriile de administrare a onasemnogen abeparvovec cu întreruperea tratamentului anterior din motive medicale vor primi tratamentul onasemnogen abeparvovec la > 12 săptămâni de la ultima injectare cu nusinersen sau >2 zile de la administrarea risdiplam.

Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat / prin perfuzie intravenoasă unică cu durata de aproximativ 60 de minute. Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

Se recomandă încă de la început montarea unui cateter secundar („de rezervă”), care să poată fi folosit imediat, în caz de obstrucție a primului cateter.

După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Măsurile de precauție care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Medicamentul se transportă congelat (≤ -60 °C). În momentul recepției în centrul de tratament se păstrează la frigider (între 2 °C și 8 °C), în ambalajul original. Data recepționării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider. Odată decongelat (în aproximativ 12 ore la frigider sau 4 ore la temperatura camerei pentru un volum de 9 flacoane și 16 ore în frigider respectiv 6 ore la temperatura camerei pentru 14 flacoane), nu trebuie să fie recongelat. Produsul decongelat poate fi păstrat în ambalajul original, în frigider, timp de maximum 14 zile. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de maxim 8 ore. Seringa conținând vectorul se va îndepărta și distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.

Acest medicament conține un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciștii, medicii și asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să utilizeze mănuși, ochelari de protecție, halat de protecție cu mâneci lungi) când manipulează sau administrează medicamentul.

C. Schema de tratament asociat cu imunomodulatoare

După administrarea de onasemnogen abeparvovec apare un răspuns imun la capsida AAV9. Acesta poate determina creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite. Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi.

Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă un interval de minimum 2 săptămâni de la vaccinare pentru începerea tratamentului imunosupresor.

Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare și înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul să nu prezinte semne și simptome de boală infecțioasă activă de orice etiologie.

Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecții active, fie acute (de exemplu, infecții respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluții clinice mai severe ale infecției concomitente.

Cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unui tratament cu imunomodulatoare, respectând schema de mai jos (vezi Tabelul 2). Abaterile de la aceste recomandări pot fi decise de medicul curant.

Tabelul 2 – schema de administrare a corticoterapiei pentru onasemnogen abeparvovec

Înainte de perfuzie	Cu 24 de ore înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
După perfuzie	30 de zile (inclusiv ziua administrării onasemnogen abeparvovec)	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
	<p>Urmărit de:</p> <p><i>În cazul pacienților cu examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale TGO și TGP sunt ambele sub $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) la sfârșitul perioadei de 30 de zile, dozele pot fi reduse conform cu schema alăturată.</i></p> <p>Sau</p> <p><i>În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile*: se continuă corticoterapia până când valorile serice ale TGO și TGP sunt sub $2 \times$ LSN, apoi se reduce treptat doza, conform cu schema alăturată.</i></p>	<p>Doza de corticosteroizi trebuie redusă treptat. Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi.</p> <p>Atunci când valorile serice ale bilirubinei totale sunt normale iar valorile serice ale TGO și TGP sunt sub $2 \times$ LSN, doza de corticosteroizi poate fi redusă treptat**.</p> <p>Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Schema de scădere poate fi adaptată de către medicul curant și poate fi mai lentă, la nevoie.</p>
	<p>Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2 săptămâni în luna a 2a și a3 a după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, sau până când funcția hepatică este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)</p>	

*Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/pediatru dacă pacienții nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare și conduită terapeutică.

Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, sau oricând medicul curant consideră că este necesar poate fi avută în vedere utilizarea de corticosteroizi cu administrare intravenoasă, în doze echivalente.

**Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită medicul curant trebuie să țină cont de posibilitatea insuficienței suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.

V. TRASABILITATE

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observație a pacientului.

VI. EFECTE ADVERSE ȘI PRECAUȚII

Hepatotoxicitate

- Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creșterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.
- Înainte de perfuzie, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator (TGO și TGP, GGT și bilirubina directă și totală).
- Pentru a atenua eventualele creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toți pacienții, înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicațiilor de mai sus.
- Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcției hepatice.

Valorile TGO/TGP/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal, timp de 30 de zile, iar apoi la interval de două săptămâni, timp de alte 60 de zile după administrarea onasemnogen abeparvovec, până la sfârșitul perioadei de descreștere treptată a dozei de corticosteroid, sau pe o perioadă mai îndelungată, dacă este necesar. Nu trebuie să fie luată în considerare scăderea dozei de prednison până când valorile TGO/TGP nu sunt mai mici de $2 \times \text{LSN}$.

Trombocitopenie

Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), în majoritatea cazurilor valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. **Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2-3 zile în primele 2 săptămâni), cel puțin săptămânal în prima lună și la interval de două săptămâni în luna a doua și a treia.**

Microangiopatie trombotică

Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecțiune acută care pune viața în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina și afectare renală acută.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei și periodic, ulterior. **În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică și disfuncție renală.** Dacă pacienții prezintă semne clinice (echimoze peteșii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susțină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog și la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

Valori crescute ale troponinei-I

Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienți pot indica posibile leziuni ale țesutului miocardic. **Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizate cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referință normal.** Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 și 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.

Alte precauții după administrarea tratamentului

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a produselor de excreție ale pacientului:

- Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- Scutecele de unică folosință pot fi sigilate în pungi de plastic și eliminate la deșeuri menajere.

VII. MONITORIZAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI

Se face prin:

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcționale adecvate vârstei și stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicației. Ulterior în funcție de evoluție la fiecare 6 luni.
2. Ineficiența tratamentului se consideră când:
 - a.este necesară implementarea ventilației permanente la mai puțin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:
 - Necesitatea ventilației invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator și excluzând ventilația necesară perioperator)
 - Sau ventilația mecanică permanentă.
 - b.pierderea achizițiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).
 - c.eșecul achizițiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menține stațiunea în șezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menține ortostațiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului național de tratament, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.”

10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 340 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB

I. Indicație

Selumetinib în monoterapie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice sau cu risc de morbiditate importantă, inoperabile, din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 3 ani și < 18 ani și suprafața corporală $\geq 0.55 \text{ m}^2$ care sunt capabili să înghită întreaga capsulă.*
- Diagnostic de **neurofibrom plexiform (NP)**** simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă*** inoperabil**** din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

* Înaintea recomandării medicamentului trebuie efectuat testul de deglutiție.

** Confirmarea histologică nu este necesară în prezența unei bune caracterizări clinice și radiologice a formațiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform

*** Copii cu cel puțin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotență funcțională) SAU copii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de dezvoltare morbidității – leziunile cervicale și de la nivelul extremității cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresii ale rădăcinilor nervoase și afectare funcțională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităților care produc hipertrofia membrilor și impotență funcțională, leziuni care pot deveni dureroase.

**** Prezența unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanțială.

Notă.

Înainte de inițierea tratamentului:

- Pacienții trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate
- Pacienții trebuie să aibă funcție cardiacă normală (fracția de ejeție peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) și să nu fi avut boala cardiacă în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficiența cardiacă), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă
- Pacienții trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/ μl , numărul de trombocite peste 100.000/ μl și nivelul hemoglobinei peste 9g/dl
- Pacienții trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului și bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepția persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert
- Pacienții trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m² sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).

Tabel 1 – Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei

Vârstă	Nivelul seric maxim al creatininei (mg/dl)
Sub 5 ani	0,8
5-10 ani	1
10-15 ani	1,2
Peste 15 ani	1,5

- Pacienții de vârstă fertilă sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive
- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la inițiere și la controalele ulterioare
- Pacienții și aparținătorii legali trebuie să semneze consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

2. Criterii de excludere:

- Refuzul pacienților și aparținătorilor legali de a semna consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- Insuficiența cardiacă grad III-IV NYHA
- Insuficiență hepatică severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP
- Boală sistemică severă sau necontrolată (instabilă sau necompensată respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, infecție activă inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal
- Vârstă fertilă și nu se folosesc mijloace contraceptive
- Sarcină sau alăptare
- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcționat împotriva tumorii
- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesită sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie
- Necesitatea efectuării unei intervenții chirurgicale electivă pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la inițierea tratamentului
- Afecțiuni oftalmologice precum detașare a epitelului pigmentar retinian (RPED), retinopatie seroasă centrală (CSR) în prezent sau în antecedente, sau dacă presiunea intraoculară a venei retiniene (PIO) este în afara limitelor normale pentru copii sau glaucom necontrolat (indiferent de PIO) .
- Greață refractară și vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecție intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbția sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.
- Contraindicații de efectuare a imagisticii RMN sau cei care au proteze ortopedice sau dentare ce ar interfera cu evaluarea volumetrică a neurofibromului plexiform prin imagistică RMN

III. Tratament

1. Administrare:

- Selumetinib este un preparat sub formă de capsule, în 2 concentrații: capsule de 10 mg și capsule de 25 mg. Se administrează oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore), cu post complet 2 ore înainte și o oră după administrare.
- Doza recomandată de Selumetinib în monoterapie este de 25 mg/m² din aria suprafeței corporale. Doza va fi rotunjită la cea mai apropiată valoare ca multiplu de 5 mg sau de 10 mg care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Selumetinib de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 – Doza recomandată în funcție de suprafața corporală*

0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineata și 10 mg seara
0,70 – 0,89 m ²	20 mg de două ori/zi
0,90 – 1,09 m ²	25 mg de două ori/zi
1,10 – 1,29 m ²	30 mg de două ori/zi
1,30 – 1,49 m ²	35 mg de două ori/zi
1,50 – 1,69 m ²	40 mg de două ori/zi
1,70 – 1,89 m ²	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m ²	50 mg de două ori/zi

* Doza recomandată pentru pacienții cu suprafață corporală mai mică de 0,55 m² nu a fost stabilită.

2. Perioada de tratament:

Tratamentul cu Selumetinib trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariția unei toxicități intolerabile (peste Grad 2 – a se vedea Tabelul 3) Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulți trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile individuale ale pacienților, conform evaluării medicului.

3. Doză omisă. Dacă este omisă o doză de Selumetinib, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.

4. Vărsături. Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

5. Modificarea dozei

Întreruperea și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 și pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentrații diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 3 – Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Aria suprafeței corporale	Doza inițială de Selumetinib ^a (mg/de două ori pe zi)	Prima reducere a dozei (mg/doză)		A doua reducere a dozei (mg/doză) ^b	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m ²	20 mg dimineața și 10 mg seara	10	10	10 o dată/zi	
0,70 – 0,89 m ²	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m ²	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 2.

^b Se întrerupe permanent tratamentul la pacienții care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 – Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Grad CTCAE*	Modificarea recomandată a dozei
Grad 1 sau 2 (tolerabile – pot fi controlate cu tratament de suport)	Se continuă tratamentul și se monitorizează conform indicațiilor clinice
Grad 2 (intolerabile – nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau Grad 3	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).
Grad 4	Se ia în considerare oprirea tratamentului

*Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)

Modificările dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥ 10 puncte procentuale față de momentul inițial și sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).

La pacienții cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

Modificările dozei în cazul toxicității oculare: Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epitelului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare. La pacienții diagnosticați cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată și trebuie luați în considerare agenți alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Selumetinib este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m² de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m² de două ori/zi (Tabelul 5).

Tabelul 5 – Doza recomandată pentru a obține un nivel de 20 mg/m² sau 15 mg/m² de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,55 – 0,69 m ²	10	10	10 mg o dată/zi	
0,70 – 0,89 m ²	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m ²	35	35	30	25
$\geq 1,90$ m ²	40	40	30	30

Modificarea dozei în caz de Insuficiență hepatică. Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Modificările dozei în caz de Insuficiență renală Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficiența renală nu va avea o influență importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST).

Cresterea nivelului creatinkinazei serice (CK) este de obicei asimptomatică sau poate să asocieze mialgii și nu impune modificări ale dozelor de tratament.

Modificările dozei în caz de reacții adverse dependente de doza

Dacă pacientul experimentează o reacție adversă dependentă de doza se va întrerupe medicația. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectivă reacție adversă este reclasificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicației, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistența reacțiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariția reacțiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluția totală a reacțiilor adverse.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**a) Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Erupecia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Erupecia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului și xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3-11 ani), iar erupecia cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertății (vârsta cuprinsă între 12-16 ani).

b) Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conțin vitamina E: cele de 10 mg conțin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conțin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Din acest motiv nu se recomandă administrarea de vitamina E concomitent cu Selumetinib. Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internațional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar.

c) Risc de sufocare

Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghițite întregi. Unii pacienți, mai ales copiii cu vârsta <6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghiță capsula întreagă.

d) Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Selumetinib nu este recomandat în timpul sarcinii și nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

e) Interacțiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienții care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină și fluconazol) și CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă

administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.

- În cazul pacienților de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderați ai CYP3A4 cu Selumetinib trebuie evitată.
- Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată persoanelor de sex feminine care utilizează contraceptive hormonale.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Se va efectua în centrul în care s-a inițiat tratamentul, conform Anexei 1

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcție de recomandările din RCP, astfel:

- Lipsa beneficiului clinic.
- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivată de către medicul prescriptor.
- Apariția unei toxicități inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).
- Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.
- Diagnostic de detașare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă (se întrerupe până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei).
- Dacă se stabilește diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.
- La pacienții care nu tolerează Selumetinib după 2 reduceri ale dozelor.
- Dacă pacientul decide ca vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fără a afecta deciziile terapeutice ulterioare
- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor
- Sarcina
- Lipsa de complianță a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturilor medicului.

VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru cu experiență pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

Tratamentul cu Selumetinib trebuie **inițiat** în condițiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală și de urmărire periodică, fiind **asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru și medic genetică medicală**.

Continuarea tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală și pediatrie sau de medici în specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienții adulți la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct.2).**

Anexa 1

Monitorizare*	La inițierea tratamentului	Lunar (în primele 3 luni de la inițiere)	Ulterior la fiecare 3 luni (pe durata primului an de la inițiere)	La fiecare 6 luni (din al doilea an de la inițiere)	Investigații efectuate anual
Examen clinic Examen clinic general, neurologic, oncologic Parametri de creștere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafața corporală	X	X	X	X	
Analize de laborator Hemoleucograma Frotiu de sânge periferic și reticulocite Transaminaze (TGO, TGP, GGT) Bilirubină totală, directă, indirectă Fosfataza alcalină Proteinele totale Albumină Profil coagulare Uree Creatinină Acid uric Ionogramă Dozarea CK totală și fracțiuni Examenul sumar de urină Test de sarcină la adolescentele active sexual care nu folosesc contraceptive <i>Serologia pentru HIV, HVB, HVC</i>	X	X**	X	X	
Evaluare cardiologică Ecocardiografia cu calcularea FEVS Electrocardiograma	X		X	X***	
Evaluarea oftalmologică Acuitate vizuală Examenul fundului de ochi Câmp vizual	X	X	X	X	X****
Imagistică (Imagerie prin rezonanță magnetică= IRM 1,5T)	X			X	X (maxim la 2 ani)

* se poate realiza oricând apar reacții adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic

** lunar în primele 6 luni de tratament

*** la 3-6 săptămâni, până la normalizarea funcției cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracției de ejeție ca urmare a administrării de Selumetinib

****anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/ la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/ dacă se constată detașarea epitelului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul și pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.

11. La anexa nr. 2, după poziția 25 se introduce o nouă poziție, poziția 26, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
26	A10BK01-03	INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ

12. 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 (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a 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 înscrși 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 din 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.

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).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- 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 anti TNF α 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 biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDMR 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 reaprinderilor, 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, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii 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 - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 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.

Corticoticoizii 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. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. 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.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (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.

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

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

IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (infiximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

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 imunomodulatoare (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 adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infiximab (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 azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul 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 infliximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la severe 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).
- **Ustekinumab** 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”
- **Tofacitinib** 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.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - 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
- Infliximab - original și biosimilar
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab 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 - Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) – se administrează doar după inducția cu infliximab 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

- Vedolizumab
 - 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 Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
 - În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)
- Ustekinumab
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
 - 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 ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- Tofacitinib
 - 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 tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
 - Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³ , valoarea Hb < 9g/dl

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
- **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
 - În schema de menținere **switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)** la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)
 - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni
 - Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
 - În cazul omiterii unei doze de infliximab 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 infliximab.
 - Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.

- **Adalimumab**, (original si biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare 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 adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - 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 ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - 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 cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), 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 TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
 - Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
 - La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

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 Vedolizumab 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.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab 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 administrată la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă 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

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:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/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 ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF 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 infliximab).
- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF 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 medicii 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.”

13. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB**1**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia 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, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor 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 și 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 (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei 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 remisie sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisie sintetice convenționale (csDMARDs), remisie biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisie sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, 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 6 săptămâni de la diagnostic). 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 exista 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);
- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisie, 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/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $\text{NAD68} + \text{NAT66} + \text{PtGA (VAS în cm)} + \text{PtPain (VAS în cm)} + \text{CRP (mg/dL)}$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $\text{DAPSA} \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < \text{DAPSA} \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $\text{DAPSA} > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor 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 nicio îmbunătățire 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 blocante de $\text{TNF}\alpha$. Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de 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);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocați de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)

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 ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și 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 în mg/dL.
 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 factori 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 predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
 - pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injectări 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 și/sau dactilită activă 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 și/sau dactilită.

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 artropatie 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 sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm 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 sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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 în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

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 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, 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 în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei 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: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) 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;
- **certolizumab:** 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 golimumab 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 infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab 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 infliximabului intravenos. În această

situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

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 infliximab, 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 artropatie 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.
- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. 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.
- **tofacitinib:** 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 modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.

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/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

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 ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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 $TNF\alpha$ (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) 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 răspunsului 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 $DAPSA \leq 4$ 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.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema 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. Infliximab 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
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema 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 schema 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
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea

1. 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
2. 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;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. 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 certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

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, republicata, 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.”

14. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 25 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere (cumulativ):

- pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II-IV NYHA), după stabilizarea hemodinamică;
- pacienți cu fracție de ejeție redusă (fracția de ejeție a ventriculului stâng $\leq 40\%$, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac).

Se poate recomanda dapagliflozinum / empagliflozinum doar ca terapie combinată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei (ARB) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei combinat cu un inhibitor al neprilizinei (ARNI), un beta-blocant, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA).

2. Criterii de excludere:

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

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

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

IV. Contraindicații importante:

Dapagliflozinum / empagliflozinum este contraindicat:

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.

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

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

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

- a. Siguranța tratamentului
 - Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică.
 - Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă ($TA \text{ sistolică} < 100 \text{ mmHg}$) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum / empagliflozinum.
- b. Eficiența tratamentului
 - Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei
 - Paraclinic: BNP/NT-proBNP, se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual.

Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

VII. Prescriptori:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicina internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro
Adresa Centrului pentru relații cu publicul este: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

