

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 5594/1861/2024-noiembrie 2024

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
A10BK01	DAPAGLIFLOZINUM	C1-G25	DA, în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală
B03XA06-SMD	LUSPATERCEPT	C2-P3	NU
BD01D	HEMOFILIA A și B și BOALA VON WILLEBRAND	C2-P6.1	NU
D11AH-L04AA	DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM*** ¹⁰ ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM*** ¹⁰	C1-G31G	NU
J05AX28	BULEVIRTIDUM	C1-G4 și G7	NU
L01BC59	COMBINATI (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)	C2-P3	NU
L01FF-L01EX	DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM	C2-P3	NU
L01XC11-17	DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM	C2-P3	NU
L01XC17	NIVOLUMABUM	C2-P3	NU
L01XC32	ATEZOLIZUMABUM	C2-P3	NU
L01XC33	CEMPIUMABUM	C2-P3	NU
L01XE18	RUXOLITINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XX41	ERIBULINUM	C2-P3	NU
L02BB04	ENZALUTAMIDUM	C2-P 3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L034K	BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ	C1-G31.A	NU pentru medicatia biologica. DA (DOAR TERAPIA STANDARD LA INDICATIA MEDICULUI SPECIALIST)
R07AX02	IVACAFTORUM	C2-P6.4	DA,în baza scrisorii medicale
R07AX32	IVACAFTORUM+TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM	C2-P6.4	DA,în baza scrisorii medicale

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 5594/1861/2024 pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice mai 2024", "Lista protocoalelor terapeutice iunie 2024" si "Lista protocoalelor terapeutice septembrie 2024"

**” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01):
DCI DAPAGLIFLOZINUM**

I. Indicația terapeutică

Tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Inițierea terapiei cu dapagliflozinum este indicată pentru pacienții adulți cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată*) și care prezintă:

1. eRFG 25-60 ml/min/1.73 m² indiferent de nivelul albuminuriei **
2. eRFG 60-75 ml/min/1.73 m² și raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

* La pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care nu pot primi tratament nefroprotector standard deoarece prezintă contraindicații sau intoleranță la inhibitori ai SRAA, se mențin aceleași criterii de eRFG și albuminurie.

**La pacienții cu RFGe între 25 și 60 ml/min/1.73m² nu este necesară determinarea raportului albumină urinară/creatinină urinară, pentru inițierea tratamentului cu dapagliflozin.

2. Criterii de excludere

- Vârsta sub 18 ani;
- Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
- RFGe <25 ml/minut la momentul inițierii tratamentului;
- Sarcină și alăptare;
- Infecții active ale tractului urinar;
- Pacienți cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă;
- Pacienți cu transplant renal;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți;
- Afecțiuni ereditare rare: intoleranța la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

III. Tratament

Doze și mod de administrare

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

Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Contraindicații

Dapagliflozinum este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienților cu Boală cronică de rinichi și diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică).
- Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcție de RFG_e.
- Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG_e ≥ 25 ml/min/1,73 m². Din cauza experienței clinice limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu RFG_e < 25 ml/min/1,73 m². Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt dacă RFG_e scade sub 25 ml/min/1,73m² și poate fi continuat până la momentul inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă sau transplant renal).
- 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.
- La vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- Dapagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidrați de carbon care induce scăderea insulinei și creșterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creșterea acizilor grași liberi în plasmă și, consecutiv, a corpurilor cetonice. Deoarece riscul de cetoacidoză euglicemică crește în caz de post prelungit, afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale majore, pacienții vor fi instruiți ca în aceste situații să întrerupă temporar tratamentul și să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Dapagliflozinum crește natriureza și eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudență la pacienții cu Boală cronică de rinichi și risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situații care pot duce la depleție volemică – afecțiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenții chirurgicale majore, pregătire pentru investigații endoscopice sau imagistice - pacienții vor fi instruiți să consulte medicul. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea presiunii arteriale inclusiv în ortostatism, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți serici) și întreruperea temporară a administrării. Din același motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauții.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum și se va institui tratamentul specific.
- Dacă pacientul dezvoltă infecții ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea și momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparțin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcție de indicații și contraindicații.

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcție de indicații și contraindicații, de către medicul specialist nefrolog (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).

V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și 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 sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum.

Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficacitatea tratamentului:

- Clinic: ameliorarea simptomatologiei;
- Paraclinic: RFG_e și RACU.

VI. Prescriptori

Inițierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Bolii cronice de rinichi se va face de către medii cu specialitatea nefrologie, conform protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare.

Continuarea tratamentului poate fi efectuată și de către medicii cu specialitatea medicină internă medicină de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Însă, dacă apar evenimente intercurrente acute sau care impun precauții în administrare, este necesară reevaluarea de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicației de continuare, respectiv de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozinum.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT

I. Indicatia terapeutică

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar, la adulți.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

IV. Tratament

Doze:

Doza inițială recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

Intervalul recomandat pentru concentrația țintă a Hb este cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl. Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient este prezentată mai jos.

Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient

Doza de 1 mg/kg	Creșterea dozei
Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,0 mg/kg, un pacient: • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl	Doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg
Doza de 1,33 mg/kg	Creșterea dozei
Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,33 mg/kg, un pacient: • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl	Doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg

Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei.

Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl și care nu au ajuns la independență de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul, doza trebuie crescută cu un nivel al dozei conform tabelului de mai jos:

Creșterea la următorul nivel al dozei pentru SMD

Doza actuală	Doza crescută
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei, comparativ cu valoarea Hb la doza anterioară, doza de Reblozyl trebuie redusă cu un nivel.

Dacă Hb este ≥ 12 g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este $\leq 11,0$ g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb față de valoarea Hb la doza anterioară (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după amânarea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Dozele reduse în timpul tratamentului cu luspatercept

Doza curentă	Doza redusă
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Modificări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Instrucțiunile privind întreruperea administrării sau reducerea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Instrucțiuni privind modificarea dozei

Reacții adverse legate de tratament	Instrucțiuni privind doza
Reacții adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial
Hipertensiune arterială de Gradul ≥ 3	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform

	ghidului de reducere a dozei
Alte reacții adverse de Gradul ≥ 3 persistente	• Se întrerupe tratamentul • Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial, conform ghidului de reducere a dozei
Mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) care cauzează complicații grave	• Se oprește administrarea tratamentului

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Pacienți care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

Mod de administrare:

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețeala, durerea de spate și cefaleea.

Astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienților.

În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o scădere a încărcăturii transfuziilor, inclusiv fără creșterea Hb față de valoarea inițială, după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

VIII. Prescriptori

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A și B și BOALA VON WILLEBRAND

HEMOFILIA A și B

DATE GENERALE

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)

dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A și B

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)

forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)

forma severă, cantitatea de factor de coagulare <1% (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Protocolul de față se adresează atât persoanelor de sex masculin, cât și celor de sex feminin (atât cele cu boală manifestă prin afectarea ambelor gene situate pe cromozomii X, cât și cele purtătoare = “carrier” prin afectarea unei singure gene, acestea din urmă putând avea niveluri ușor scăzute sau normale ale concentrației plasmatice a FVIII sau IX. Cazurile carrier cu valori normale ale factorilor de coagulare necesită confirmare prin testare genetică.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII/IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII/IX < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII/IX 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII/IX 5 - 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2 - Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 – 80
Hemoragii musculare	10 – 20
Alte hemoragii majore	5 – 10
Hemoragii SNC	< 5

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3 Sediul hemoragiilor severe și/sau cu risc vital

Articulații	Cerebrale (SNC)
Musculatura și țesuturile moi	Gastrointestinale (GI)
Bucale/nazale/intestinale	Gât/faringe
Hematurie	Traumatisme severe

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚĂL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)

diagnostic activ la copiii de sex masculin sau feminin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)

circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale

Explorări vizând suspiciunea de hemofilie

timp parțial de tromboplastină activată (TPTA)

timp de consum de protrombină

timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)

corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau redus

Test de confirmare diagnostică

determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

evidențierea mutațiilor genetice responsabile de apariția bolii prin IS-PCR, NGS sau secvențiere Sanger

pentru persoanele de sex feminin purtătoare carrier (purtătoare a genei patologice), la care nivelul plasmatic al F VIII sau IX este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice.

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, la care se pot asocia la nevoie testele de farmacocinetică - testul de recovery și timpul de înjumătățire a FVIII și FIX

PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

A. TRATAMENTUL PROFILACTIC CONTINUU ÎN HEMOFILIA FĂRĂ INHIBITORI

Definiții

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an) regulat, inițiat înainte de apariția afectării articulare, sau înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari*) după împlinirea vârstei de 1 an sau înainte, dacă au existat episoade de sângerare severă sau cu risc vital.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari*), dar înainte de apariția afectării articulare.

Profilaxie terțiară: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr.

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an pentru toată viața.

Obiective

Prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

Criterii de includere

Toate persoanele cu hemofilie cu forme severe sau moderate cu fenotip sever (documentată cel puțin clinic), indiferent de vârstă și sex.

Tratament

Hemofilia A:

Tratament substitutiv cu concentrate de Factor VIII de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate cu timp de înjumătățire standard-SHL = standard half life și cu timp de înjumătățire prelungit-EHL = “extended half life”);

Tratament non-substitutiv cu produse care mimează activitatea factorilor de coagulare sau care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Hemofilia B:

Tratament substitutiv cu concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate tip SHL și EHL);

Tratament non-substitutiv cu produse care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național).

Doze:

Hemofilia A:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FVIII de coagulare uzual 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza iv, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sângerărilor cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sângerărilor, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FVIII față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;

Tratamentul non-substitutiv: actual aprobarea ANMDMR pentru Emicizumab (anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 – IgG4- cu structură de anticorp bispecific, care se leagă simultan de FIX activat și de FX, reconstituind astfel funcția F VIII deficitar = tratament de tip “mimetic” în cadrul coagulării). Se va administra conform RCP (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06.

Hemofilia B:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FIX de coagulare uzual 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări); Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor ,cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FIX față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;

Mod de administrare: Pentru produsele de tip concentrate de factori de coagulare, care se administrează intravenos, la inițiere și la vârste foarte mici profilaxia se începe cu doze mai mici și la intervale stabilite de medicul curant, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient (a se vedea recomandările de prescripție). Produsul de tip non-substitutiv (emicizumab) se administrează subcutanat (a se vedea protocolul terapeutic cod B02BX06), dozele neputând fi modificate.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică, anamnetică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Monitorizarea trebuie să aibă în vedere controlul personalizat al profilaxiei, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII/IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant. Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII și IX, după cum urmează:

la copii, la inițierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin o dată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive, la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical;

- Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi

eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! La pacienții tratați cu Emicizumab, testele cromogenice cu reactivi de origine bovină pot fi utilizate în monitorizarea activității factorului VIII endogen sau administrat în perfuzie, și în măsurarea inhibitorilor anti FVIII. Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu FVIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai FVIII.

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare sau anti-emicizumab;

Reducerea frecvenței administrărilor;

Abord venos deficitar (ex: copii mici sau adulți în vârstă cu artropatie semnificativă și pat venos afectat);

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ

Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică): constă din tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp limitată, în funcție de fiecare situație, individualizată fiecărui pacient, stabilită de medicul curant.

Obiective:

Prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

Criterii de includere

Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă, sex și forma de severitate (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare):

pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată;

în caz de articulații țință;

în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanță/concediu);

prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial sever sau cu risc vital;

pacienții la care s-a efectuat protezare articulară;

alte situații decât cele de mai sus, pentru care există recomandarea medicului curant;

în timpul sarcinii;

Nivelul FVIII poate crește semnificativ și se poate chiar normaliza în trimestrul III;

Nivelul F IX nu se modifică semnificativ;

Atenție! – chiar la valori ale F VIII / IX > 50% în trimestrul III, pot apărea sângerări intrapartum;

Femeile purtătoare gravide trebuie monitorizate în trimestrul III de sarcină, indiferent de nivelul plasmatic de bază al FVIII / IX (scăzut sau normal), în vederea evaluării riscului de sângerare intra- și post-partum. Pentru reducerea acestui risc, nivelul plasmatic al F VIII / IX trebuie menținut constant > 50% (UI/dL) antepartum (în funcție de fiecare situație), intrapartum și post-partum cel puțin 3 zile pentru nașterea vaginală și cel puțin 5 zile pentru nașterea prin operație cezariană, astfel ca schema profilactică (doză, frecvență, perioada de administrare) va fi stabilită de medicul curant și în echipa multidisciplinară cu medicul obstetrician. Ulterior tratamentul profilactic va fi continuat individualizat, având în vedere faptul că există risc de sângerare până la 60 de zile post-partum, nivelul F VIII / IX scăzând rapid, cu revenire la valorile inițiale anterioare sarcinii în 7 – 10 zile post-partum;

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post-partum.

Tratament

Substituția se face adaptat fiecărei situații cu:

Concentrate de FVIII de tip SHL sau EHL în hemofilia A ; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Concentrate de FIX de tip SHL sau EHL în hemofilia B; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea periodică clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și cu testele adecvate de laborator, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII / IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant.

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru decelarea anticorpilor inhibitori anti F VIII și IX
Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare;

Reducerea frecvenței administrărilor. (prin trecerea de pe SHL pe EHL).

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

Obiective:

Oprirea evenimentului hemoragic instalat.

Criterii de includere

Pacienți de ambele sexe, cu hemofilie congenitală fără inhibitori (inclusiv persoanele purtătoare), cu episod hemoragic;

Vârsta: orice grupă de vârstă;

Orice grad de severitate.

Tratament

Produse:

Hemofilia A: Concentrat de Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Hemofilia B: Concentrat de Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Pentru pacienții care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit produs, este de preferat a se administra același produs de concentrat de F VIII sau IX și pentru sângerare;

Pentru pacienții cu Hemofilie A care urmează tratament profilactic non substitutiv cu Emicizumab, se vor utiliza pentru episoadele de sângerare concentrate de FVIII recomandate de medicul curant, care va stabili dozele și frecvența administrărilor, fără a se întrerupe administrarea de Emicizumab.

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per o administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemartroze, sau hemoragii dentare	Minim 30 – 50	Se administrează injecții repetate la fiecare 6-8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Hemoragii musculare extinse sau compresive / complicate	Minim 80	Se administrează injecții repetate la fiecare 6 – 8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Hemoragii care pun viața în pericol (ex: cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal etc)	100 – 150 inițial Minim 80 întreținere	Se administrează injecții repetate la fiecare 4-6- 8-12-24 de ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aproximativ 1 %.

Astfel, doza necesară per o administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore) / Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare dentară	Minim 30 - 50	Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Sângerare musculară	Minim 80	Se administrează injecții repetate la intervale de 12 -

mai extinsă sau hematom compresiv / complicat		24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic
Hemoragii amenințătoare de viață	100 – 150 inițial Minim 80 întreținere	Se administrează injecții repetate la intervale de 6 - 8 – 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și / sau imagistic

Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și / sau a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII sau IX.

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcție de situație)

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX.

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

Obiective:

Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere

Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, indiferent de vârstă, sex și de forma hemofiliei (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare) care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiția invazivității intervenției

Minor e	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Major e	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și/sau în cazul unui/asocierii următoarelor proceduri: - abordarea chirurgicală a unei cavități - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) - deschiderea unui strat de fascie - excizarea unui organ / țesut - modificarea anatomiei normale viscerale - alte situații

Tratament

Produse:

Hemofilia A:

La persoanele care nu efectuează tratament profilactic, se vor utiliza concentrate de F VIII derivate plasmatic sau recombinante, de tip SHL sau EHL;

La persoanele care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit concentrate de F VIII, se recomandă pentru efectuarea intervenției chirurgicale utilizarea aceluiași produs;

La persoanele care urmează tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab, nu se întrerupe administrarea acestuia, și se vor utiliza suplimentar concentrate de F VIII conform recomandărilor medicului curant. Pentru intervențiile chirurgicale minore, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant).

Hemofilia B:

Concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante SHL sau EHL.

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate, frecvență și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Tipul de intervenție chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracțiile dentare	Minim 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate uzual la fiecare 12 ore, până când se obține cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.
Majore	Minim 100 – 150 initial (pre, intra și post operator), 80 – 100 ulterior, ca intretinere	Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 - 12 ore cu menținerea nivelului plasmatic de 100 – 150 % initial, apoi ca întreținere 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 50 - 60% (UI/dl) până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aprox 1%.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Tipul de intervenție Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracția dentară	Minim 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore până se obține cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.
Majore	Minim 100 – 150 inițial	Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 – 12 - 24 ore cu menținerea nivelului plasmatic inițial de 100

	(pre, intra și post operator)	– 150%, apoi ca întreținere de 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru menținerea unei activități a F IX de 50%- 60% până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.
	80 – 100 ulterior, ca întreținere	

Monitorizarea tratamentului

Evaluarea orientativă a eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10);

Monitorizarea orientativă / estimată a pierderilor de sânge intra - și postoperatorii;

Monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică sau la nevoie a activității plasmatice a factorului VIII/IX;

Monitorizare cu atenție, prin examinarea clinică și teste de laborator a evoluției pacientului și pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Eemicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării orientative a eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sânge este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferența este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Satisfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: • doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie

Prost/Fără răspuns	Intra- și postoperator pierderea de sânge este substanțial semnificativ crescută (> 50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia • hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sângerărilor Sau • creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat
--------------------	---

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX.

PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI:

Definiția afecțiunii

Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori > 0,6 UB/ml; este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde (parțial sau total) la tratamentul cu factori de coagulare conform estimărilor.

Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate și ușoare și de < 5% la pacienții cu hemofilie B.

Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns

Titru înalt (high responder) > 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic* la FVIII/FIX;

Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII/FIX (Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan).

* În absența expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul crește în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic

Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

Determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda și la nevoie, se poate asocia testul recovery;

Ritmul lor de testare trebuie să fie la inițierea profilaxiei:

o dată la 5 administrări - până la 20 de zile de expunere (exposure day -ED);

o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs;

cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs;

apoi, cel puțin anual.

Ulterior, ori de câte ori este nevoie (vezi Monitorizare tratament punctul A.)

E. TRATAMENTUL ON DEMAND

Obiectiv

Oprirea sângerării.

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

gradul de severitate al sângerării;

titrul inhibitorilor;

responsivitatea anamnestică precedentă.

Produse utilizate: indiferent dacă pacientul se află sub tratament profilactic cu concentrate de factori de coagulare sau sub tratament non-substitutiv cu Emicizumab

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC); (atenție la riscurile menționate mai jos la Hemofilia A, punctul 2)

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).

Hemofilia A

Pentru pacienții care nu urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab:

Pacienții cu titru mic (< 5 UB):

prima intenție: concentrate de FVIII/ 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass":

rFVIIa: 90 μ g/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μ g/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90 $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 $\mu\text{g/kg}$ priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru pacienții care urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab (atenție, nu se întrerupe tratamentul cu Emicizumab!)

Pacienții cu titru mic (< 5 UB):

prima intenție: concentrate de FVIII în concentrații adecvate, la recomandarea medicului curant;

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass":

rFVIIa: 90 $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 $\mu\text{g/kg}$ priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar

concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administrează doar dacă există reacții adverse la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboza sau trombembolism în asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90 $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 $\mu\text{g/kg}$ priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administrează doar dacă există RA la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboza sau trombembolism în asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Hemofilia B (fără tratament non-substitutiv):

Pacienții cu titru mic (< 5 UB):

prima intenție: concentrate de F IX: 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare;

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa: 90 $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 $\mu\text{g/kg}$ priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar;

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90 $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 $\mu\text{g/kg}$ priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul apariției sindromului nefrotic asociat concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENȚIE!!!

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt! Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, în regim secvențial, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată prin dozare de factor. Se pot utiliza teste de evaluare a hemostazei globale (TEG, TGT). Riscul de tromboembolism nu trebuie neglijat (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, hematolog sau pediatru sau cardiolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic efectuat cel puțin o dată pe zi, în cazul accidentelor trombotice, în spitalul unde este internat pacientul să existe și posibilitatea efectuării investigațiilor pentru CID sau tromboză.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de accidente trombotice sau tromboembolice;

Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, TGA, TEG, concentrație plasmatică a FVIII sau IX (cu reactivi adecvați conform recomandărilor producătorului). Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a FVIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori (indiferent dacă se află sau nu sub tratament profilactic cu Emicizumab) nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori (în special pentru cazurile cu titru mic de inhibitori).

Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

F. TRATAMENTUL DE INDUCERE A TOLERANȚEI IMUNE (ITI)

Inducerea toleranței imune este standardul de abordare și atitudinea terapeutică de primă intenție al hemofiliei cu inhibitori; este un obiectiv cu rezultat vizat pe termen lung.

Indicații:

ITI se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul acestora! Durata de la apariție, titrul maxim de inhibitori, precum și valoarea acestora la inițierea ITI influențează rata de success a ITI. Recomandăm pacienții de orice vârstă, cooperanți sau din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată.

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Tratament

Exista mai multe regimuri terapeutice: cu doze mari de 200-300 UI/kg/zi, cu doze joase de 50 -100 UI/kg/zi, zilnic

Schemele cu doze mici pentru cazurile cu titru mare de inhibitori se asociază obligatoriu cu medicație imunosupresoare (exemplu: corticoterapie, Rituximab, Ciclofosfamida, Ciclosporina A etc), cu RA severe pe termen lung, de aceea recomandăm schema cu doze mari.

Produse utilizate:

Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau cu produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand.

Doze (pentru regimul cu doze mari cu rezultate optime):

pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

pentru pacienții cu titru mare (> 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 100 - 150 U/kg/doză x 2 doze pe zi, zilnic sau cu o alta frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

Durata: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 33 luni . Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea - imediat după apariția alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII/FIX

poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene.

ATENȚIE!!!

Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare, fiind esențială asigurarea unui abord venos corespunzător (periferic sau central).

Monitorizare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică și:

Dinamica inhibitorilor;

Testul de recovery;

Timpul de înjumătățire al factorului VIII/IX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI este definit prin:

titrul inhibitorului sub 0,6 BU,

indicele de recovery al FVIII depășește 66%,

timpul de înjumătățire al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 de ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

titrul inhibitorului scade sub 5 BU,

indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,

timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,

există răspuns clinic la administrarea FVIII,

titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă: perioada necesară succesului tratamentului ITI variază foarte mult, de la câteva luni până la cel puțin 2 ani.

dacă anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei.

preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

se poate încerca administrarea de imunomodulatoare (rituximab).

G. PROFILAXIA ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ CU INHIBITORI

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, față de pacienții care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular și muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariția precoce a complicațiilor care conduc la reducerea mobilității articulare și ankiloza acestora. De aceea se recomandă tratamentul de prevenție a accidentelor hemoragice.

Obiective:

Prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori.

Criterii de includere:

Persoane de orice vârstă și sex cu hemofilie cu inhibitori.

Tratament

Profilaxia intermitentă se adresează pacienților care au dezvoltat inhibitori, în anumite situații, indiferent dacă beneficiază sau nu de profilaxie continuă cu medicație de tip by-pass, pe perioade mai mici de 52 de săptămâni/an, cu doza, frecvența și durata de timp la recomandarea medicului curant, folosind următoarele produse:

- APCC: 50-100 U/kg/administrare
- rFVIIa: 90-180 μg/kg/administrare

Profilaxia continuă pe termen lung:

La pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) se efectuează cu:

concentrate de F VIII / IX: 50 – 200 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecventa, în funcție de tipul produsului SHL sau EHL, dacă este Hemofilie A/B;

Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe saptamana timp de 4 saptamani consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare saptamanal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 saptamani sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 saptamani. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/ aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06

La pacienții cu titru mare (> 5 UB) se efectuează cu:

- APCC pentru ambele tipuri de hemofilie A și B.
- Emicizumab doar pentru Hemofilia A

Doze APCC:

Inițial: 50 U/kg/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni

Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.

Dacă răspunsul terapeutic este parțial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește doza de APCC la 85 U/kg/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.

răspunsul terapeutic este parțial și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași doze de 85 U/kg/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:

satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă

parțial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kg/zi. Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

În situația eșecului tratamentului cu APCC, a apariției reacțiilor adverse se recomandă rFVIIa

Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. În funcție de evoluția pacientului, se poate schimba varianta, astfel încât să fie cea mai adecvată pacientului. Detalii în Protocolul terapeutic corespunzător cod B02BX06). Se recomandă în special pacienților cu hemofilie cu inhibitori cu abord venos dificil sau imposibil sau răspuns nesatisfăcător la terapia cu agenți de tip bypass.
rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Profilaxia în timpul inducerii toleranței imune

Criterii de includere:

Pacienți în protocol ITI

APCC: același protocol recomandat la profilaxia continuă pe termen lung, mai-sus menționat

rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Se va evalua:

Indicele de recovery al FVIII care trebuie monitorizat atunci când titrul de inhibitori scade la 10 BU;

În cazul unei evoluții favorabile (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T $\frac{1}{2}$ FVIII/FIX > 6 ore) terapia profilactică de tip bypass poate fi întreruptă;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, TGA. Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass;

Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la produse tip SHL la tip EHL, sau schimbare de la terapia substitutivă la cea non-substitutivă;

Dezvoltarea unui pat venos adecvat pentru administrarea intravenoasă, cu schimbarea de la terapia non-substitutivă la cea substitutivă;

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

H. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE LA PERSOANELE CU HEMOFILIE CU INHIBITORI ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE

Obiective:

Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale și ortopedice

Tratament

Produse:

- Pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) la care este eficient tratamentul substitutiv cu concentrate de F VIII / IX, indiferent dacă se afla sau nu sub tratament profilactic cu emicizumab (pentru hemofilia A) se vor respecta indicațiile de la punctul D (tabel nr. 8, 9 și 10, precum și monitorizarea și criteriile de schimbare a produsului), conform indicațiilor medicului curant și fără a se întrerupe tratamentul cu emicizumab. Pentru intervențiile chirurgicale minore, la pacienții sub tratament cu emicizumab, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant)

Pentru pacienții cu hemofilie cu inhibitori în titru mic (< 5 UB), dar neresponsivi la tratamentul cu concentrate de factori de coagulare VIII / IX sau cu răspuns anamnestic sau cu inhibitori în titru mare (> 5 UB), care nu se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se pot folosi: Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos;

Pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori cu titru mare sau cu titru mic cu răspuns anamnestic, dar care se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se poate folosi doar Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos, fără a se întrerupe administrarea Emicizumab;

Pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare sau titru mic cu răspuns anamnestic, se pot folosi Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 U/kg corp. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 U/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp și minut.

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și / sau a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a FVIII / IX);

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

Criterii de schimbare a produsului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass;

Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

HEMOFILIA DOBÂNDITĂ

Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii.

În această situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.

Incidența

0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori

80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

8 - 22% din cazuri au evoluție fatală

50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum)

50% din cazuri sunt idiopatice

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta! În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluția este gravă, cu o rată a mortalității între 8 - 22%.

Conform convențiilor internaționale:

un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU

un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU

Tratament

Obiective si scheme terapeutice:

Oprirea sângerării:

Pentru pacienții cu titru mare (> 5 UB) și cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă administrarea următoarelor produse:

rFVIIa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, Von Willebrand, indiferent de vârstă): $90 \mu\text{g/kgc/doza}$ în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau $270 \mu\text{g/kgc}$ priza unică pe 24 de ore, cel puțin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, indiferent de vârstă): $50 - 100 \text{ U/kgc/doza}$ la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de $2 \text{ U/kg corp/minut}$.

- Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de varsta adultă): Doza inițială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rată de $1-2 \text{ mL/min}$ și se continuă cu doze, frecvența (la interval de 4 – 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozelor ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Pentru pacienții cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă următoarele produse: inițial concentrate de FVIII/FIX/VW derivate plasmatic sau recombinante, alegând una dintre următoarele variante:

Daca se utilizează produsele clasice derivate plasmatic sau recombinate de tip SHL sau EHL, indiferent de vârstă:

Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT inițial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2 - 3 zile.

Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obținerea unei activități minime plasmatice a FVIII/IX/VW de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 4 - 6 - 8 - 12 - 24 de ore în bolusuri cu doza minimă de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII/IX/VW.

Dozele și frecvența administrărilor vor fi recomandate în funcție de activitatea dorită a factorului VIII/IX/VW și menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol

Dacă se utilizează concentrat recombinant de FVIII secvență porcină doar pentru anticorpii inhibitori anti FVIII și vârsta adultă:

Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de vârstă adultă): Doza inițială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rată de 1-2 mL/min și se continuă cu doze, frecvența (la interval de 4 - 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menținerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozele ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX/VW nu este eficient, se va trece la produse de tip agent by-pass:

rFVIIa (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX și VW): 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durată de 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, cel puțin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situațiile grave, cu iminență de deces, la care tratamentul mai sus menționat eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză și imunoabsorbție, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori este un obiectiv important .

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, Imunoglobulina, Rituximab etc), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecțiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuie inițiate concomitent.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice. Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a F VII/IX/FVW);

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Susoctocog Alfa! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de tip by-pass;

Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

Apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII secvența porcină și lipsa eficacității;

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

BOALA VON WILLEBRAND

DATE GENERALE

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, și care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 și 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand.

Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe brațul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât

în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)

Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand	Caracteristică
1 (60 - 80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ
2 (15 - 30% din cazuri)	Defecte calitative ale FVW
	2A Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2B Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
	2M Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2N Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa (aproape) / totală a FVW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al

trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme ușoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracții dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale. Mai rar, pacienții pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul și activitatea factorului von Willebrand, factor VIII, timpul de sângerare, testare genetică, analiza multimerilor).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

Obiective:

oprirea sângerării
profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie
profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

orice episoade de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: minim 20 - 30 UI FVW/kgc/administrare de două - trei ori pe săptămână, la pacienții cu fenotip sever de boală, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant. În această situație, medicația se poate elibera pentru o perioadă de 90/91/92 de zile;

tratament pentru intervenții chirurgicale: cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice, alte intervenții chirurgicale sau proceduri invazive), indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant;
tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii sau alte situații, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant.

Produse utilizate:

Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conțin doar F VW sau care conțin FVIII și FVW, cu raport FVW/FVIII > 1.

Doze utilizate

Initial: 40 – 60 U/kg, continuând cu 20 – 40 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 – 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea.

Pentru concentratele recombinante de FVW se administrează inițial: 40 – 80 U/kg, continuând cu 40 – 60 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 – 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea. Nivelul prin care se controlează sângerarea trebuie menținut minim 5 – 7 zile pentru intervențiile chirurgicale majore și minim 1 – 3 zile pentru intervențiile chirurgicale minore. Ulterior doza, frecvența și durata tratamentului pot varia în funcție de produs și de evoluția clinică, atâta timp cât este considerat necesar. Există situații când administrarea poate fi discontinuă (nu zilnic) dacă se mențin nivelurile adecvate de FVW. Se poate asocia inițial administrare de FVIII dacă nivelul acestuia este redus.

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

Având în vedere faptul că în timpul sarcinii, și anume în trimestrul II și III, are loc o creștere de 2-3 ori față de nivelul de bază anterior sarcinii a nivelului de FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 al bolii, astfel încât multe paciente în această situație nu necesită tratament substitutiv în timpul nașterii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere, intra – și post partum. Dacă nivelul activității FVW este > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 50% există o probabilitate mare de sângerare;

Pentru pacientele cu formă severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii;

Modificările calitative din boala Von Willebrand tipul 2 nu se corectează în timpul sarcinii, dar se poate observa în unele situații o creștere a activității F VW;

Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii;

În primele cel puțin 1 – 3 săptămâni ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare excesivă, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmatică ale activității FVW de > 50% atât imediat antepartum, cât și intra- și post-partum cel puțin 7 - 10 zile, dozele, frecvența și durata tratamentului depinzând de nivelul de bază anterior sarcinii al activității F VW, de tipul nașterii și de evoluția clinică.

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post partum.

Monitorizarea tratamentului

monitorizarea periodică la cel mult 3 luni, clinic, anamestic (inclusiv documente medicale) și paraclinic (teste de coagulare), a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, în funcție de fenotipul bolii, completată la nevoie cu evaluare imagistică; Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a activității plasmatică a FVIII și FVW. Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse; apariția inhibitorilor anti- FVW.

OBSERVAȚII FINALE

1. Cine prescrie medicația

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă (la nevoie cu un consult interdisciplinar cu medic hematolog sau pediatru cu experiență în acest domeniu, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog).

2. Unde se face prescripția

Prescrierea medicamentelor de substituție specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale și anume, în condiții de: spitalizare continuă
spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripția

În cazul pacienților (indiferent că beneficiază sau nu de profilaxie continuă/intermitentă), care pot prezenta eventuale episoade hemoragice ușoare sau moderate, se poate elibera medicația substitutivă corespunzătoare pentru câteva zile la domiciliu, la decizia medicului curant, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni (90/91/92 de zile în situațiile în care permite legislația), numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă) sau complianța bună a pacientului sau a familiei / tutorelui legal (în cazul copiilor). În această situație, medicul de familie va fi cooptat pentru monitorizarea clinică la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie și comunicarea către medicul specialist a situației pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiția este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite sau prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiți în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenților/adulților instruiți.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω**

1. Dermatita atopica (D.A.) este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10-25% la copii și 2-4% până la 10% la adulți.

D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

2. Scoruri și Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatitis). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopica:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-50
- forma severă SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD
- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI, CDLQI sau IDLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. formă moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opțional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK . În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab– este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice formă moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecții de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6-11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

* La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 luni-5 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni-5 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
5 kg până la mai puțin de 15 kg	200 mg (o injecție de 200 mg)	200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
15 kg până la mai puțin de 30 kg	300 mg (o injecție de 300 mg)	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)

Dupilumab poate fi utilizat in asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci cand nu exista contraindicatii, cu inhibitori topici de calcineurina. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile in Romania

Baricitinib - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Indicație terapeutică :adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienții omit să își administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani și la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă inițierea terapiei cu doza de 2mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4mg/zi. Pentru această categorie de pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.

a) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD $\geq$ 25) și
- DLQI $\geq$ 10 și
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - o corticoterapie sistemică
 - o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recădere rapidă

Nota:

pentru următoarele categorii de pacienți:

- cu afecțiuni CV,
- cu tromboze venoase sau risc de embolie,
- cu afecțiuni onco-hematologice
- cu infecții severe,
- marii fumători
- cu vârsta peste 65 de ani

terapia cu inhibitorii de JAK se inițiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă și beneficiul terapeutic depășește riscurile.

b) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopică (forma severă (SCORAD > 50)

și

- cDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

c) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni-5 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopică forma severă (SCORAD >50)

și

- IDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

7. Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.

Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 luni - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

- vârsta sub 18 ani
- pacienți cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de $0,5 \times 10^9$ celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1×10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mică de 8 g/dl
- pacienți cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicații absolute (se vor exclude) :

- Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
- Antecedente de hipersensibilitate la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
- Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK .

Contraindicații relative:

- Sarcina și alăptare
- Infecții parazitare (Helminth)
- Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
- Afecțiuni însoțite de eozinofilie
- Infecție HIV sau SIDA
- Afecțiuni maligne sau premaligne
- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- Conjunctivită și cheratită
- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
- Hepatită virală cu virus B sau C
- Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
- Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI/iDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de

asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Dacă întreruperea tratamentului este de dată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab)
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree , , electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)
Urina	-analiza urinii

Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz
-------------------------------------	------------

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice/inhibitor de JAK

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI/cDLQI/iDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional)
Urina	Analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial	la fiecare 6 luni
	- DLQI/cDLQI/iDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC *	- testul cutanat tubercolic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab)	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimiopprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional)	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz	dupa caz

*obligatorie pentru inhibitorii de JAK

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național de Dermatita Atopica

Anexa nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

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

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Da/Nu Nerelevant

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

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

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

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii 6 luni- 5 ani (iDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

Severitatea dermatitei

In ultima saptamana, **cat de severa** credeti ca

a fost dermatita copilului dvs? : ex: cat de rosie, cu scuame, inflamata sau extinsa

Foarte severa



Severa	☐
Medie	☐
Usoara	☐
Fara manifestari	☐

Indicele de calitate a vietii

1. In ultima saptamana, cat de mult a avut copilul dvs. mancarime si s-a scarpinat?	Permanent	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
2. In ultima saptamana, care a fost dispozitia copilului dvs.?	A plans mereu, foarte capricios	☐
	Foarte iritabil	☐
	Usor iritabil	☐
	Fericit	☐
3. In ultima saptamana, aproximativ cat timp a durat, in medie, sa adormiti copilul in fiecare seara?	Mai mult de 2 ore	☐
	1 - 2 ore	☐
	15min - 1 ora	☐
	0-15min	☐
4. In ultima saptamana, care a fost in medie timpul total in care somnul de noapte al copilului a fost perturbat in fiecare noapte?	5 ore sau mai mult	☐
	3 - 4 ore	☐
	1 - 2 ore	☐
	Mai putin de o ora	☐
5. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a deranjat la joc sau inot?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
6. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a impiedicat sa participe sau sa se bucure de alte activitati in familie?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
7. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. pe durata meselor , din cauza eczemei?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
8. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. din cauza tratamentului?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐
	Deloc	☐
9. In ultima saptamana, eczema copilului dvs a facut ca imbracatul si dezbracatul copilului sa fie neplacute?	Foarte mult	☐
	Mult	☐
	Putin	☐

Deloc ☐

10. In ultima saptamana, cat de mult a fost o problema **Foarte mult** ☐
in timpul imbaierii faptul ca are eczema copilul dv ? **Mult** ☐
Putin ☐
Deloc ☐

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

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa nr. 2
Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.
.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Data: _/_/_/____

Semnătura și parafa medic:

Anexa nr. 3

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul

CNP copil:

Subsemnații

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

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

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

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

| ☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)
(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

Anexa nr. 4

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			

Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(În cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observatii (motivul intreruperii, reacții adverse*, ineficienta etc.)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

--	--	--	--

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			

IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUȘ:

INIȚIERE | ☐

Medicament (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | ☐ Necorespunzătoare | ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acestuia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 5

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6 luni-11 ani cu DA forma severa si a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu D.A. forma moderat-severa, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon aparținător legal

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			

Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(În cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observatii (motivul intreruperii, reacții adverse*, ineficienta etc.)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

--	--	--	--

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __/__/____

Greutate (kg): __ Talie (cm): __

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor cDLQI/iDLQI (se vor anexa formulare semnate de parinte/tutore legal si semnate si parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			

LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE | ☐

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	Interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | ☐ Necorespunzătoare | ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acestuia sau din momentul preluării pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 6

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

- (1) Prurit
- (2) Morfologia și distribuția tipică:
 - Lichenificare flexurală la adulți
 - Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii
- (3) Dermatită cronică sau cu recăderi
- (4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

- (1) Xeroza
- (2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
- (3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate
- (4) IgE seric crescut
- (5) Vârsta precoce a debutului
- (6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
- (7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
- (8) Eczema mamelonară
- (9) Cheilită
- (10) Conjunctivită recurentă
- (11) Pliul infraorbital Dennie -Morgan
- (12) Keratoconus
- (13) Cataractă subcapsulară anterioară
- (14) Pigmentare periorbitală
- (15) Paloare facială, eritem facial
- (16) Pitiriazis alb
- (17) Pliuri anterioare ale gâtului
- (18) Prurit indus de hipersudorație
- (19) Intoleranță la lână și solvenți lipidici
- (20) Dermatita folliculară
- (21) Intoleranță alimentară
- (22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
- (23) Dermografism alb și albire întârziată.”

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM

Introducere

Bulevirtidum (BLV) este un lipopeptid mirystoylat alcătuit dintr-un lanț de 47 de aminoacizi din structura domeniului pre-S1 al AgHBs mare, care se leagă de receptorul celular specific de intrare al VHB în celula hepatică – peptidul co-transportor sodiu-taurocolat (natrium-taurocholate cotransporting polypeptide; NTCP), localizat la nivelul membranei bazolaterale a hepatocitelor – blocând intrarea în celulă a VHB și VHD. Administrarea continuă a BLV reduce progresiv proporția celulelor hepatice infectate și diseminarea infecției VHD VHB-mediată (nu și răspândirea infecției VHD independentă de VHB/NTCP, prin intermediul diviziunii celulare a hepatocitelor infectate).

I. Indicația terapeutică

Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN-VHD plasmatic detectabil.

II. Obiectivul terapiei

Obiectivul terapiei cu BLV este încetinirea/oprirea progresiei bolii hepatice, prevenirea apariției cirozei, decompensării și complicațiilor hepatice, inclusiv prevenirea apariției hepatocarcinomului. Adicional, tratamentul cu Bulevirtidum are ca scop reducerea mortalității de cauză hepatică, creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu co-infecție VHB-VHD.

III. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

A. Criterii de eligibilitate (includere)

Pacienții adulți cu boală hepatică compensată VHB plus VHD (hepatită cronică, indiferent de gradul fibrozei și ciroză hepatică compensată Child A și MELD<15 la momentul evaluării și în antecedente) cu replicare activă VHD (ARN-VHD detectabil) cu/fără replicare VHB sunt candidați pentru tratamentul antiviral specific cu BLV.

1. Criterii virusologice:

- anticorpi anti-VHD pozitivi de tip IgG sau totali detectați prin tehnici validate în laboratoare acreditate;
- AgHBs pozitiv, de preferat efectuat printr-o metodă cantitativă validată într-un laborator acreditat;
- AgHBe pozitiv/negativ
- ADN-VHB detectabil/nedetectabil
- ARN-VHD detectabil prin tehnici de tip real time (RT)-PCR standardizate, cu sensibilitate adecvată efectuat într-un laborator acreditat.

2. Criterii biochimice:

- TGP sau/și TGO –indiferent de valoare (normală sau crescută)

B. Evaluare pre-terapeutică

1. Evaluarea infecției VHD:

- Anticorpi IgG sau totali anti-VHD; ARN-VHD

2. Evaluarea infecției VHB:

- AgHBs, AgHBe/anti-HBe, ADN-VHB

3. Evaluarea stadiului afecțiunii hepatice:

- Hemograma completă, biochimie extinsă (care să cuprindă ALT (TGP), AST(TGO), fosfataza alcalină, GGT, bilirubina, albumina), coagulograma
- Markeri tumorali (AFP, CA 19-9)
- Fibroscan sau FibroActiTest/Fibromax/ELF, Ecografie abdominală, CT/RMN (la nevoie: AFP>100ng/ml, ficat macronodular, cu noduli>2 cm), Endoscopie digestivă superioară (>20kPa, trombocite<100.000/mm³)
- Biopsie hepatică - în situația în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigațiile non-invazive și examenul clinic nu sunt concludive) sau poate influența managementul pacientului.

4. Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente

- Anticorpi anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat
- În cazul unor comorbidități sau/și tratament cronic pentru afecțiuni extrahepatice se recomandă evaluări specifice pentru afecțiunile asociate (cardio-vasculară, respiratorie, metabolică, neurologică, psihiatrică etc.), pentru care este necesar un raport medical eliberat de către medicul specialist care îngrijește afecțiunea asociată coinfecției VHB-VHD prin eliberarea unei scrisori medicale. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu afecțiuni severe cu speranță de viață limitată, unde decizia de inițiere a tratamentului va fi luată după o consultare între medicul specialist care îngrijește afecțiunea respectivă și medicul care prescrie medicația cu BLV.
- Identificarea co-factorilor care pot influența negativ evoluția sub tratament și consilierea pacienților în vederea eliminării/controlului acestora (alcool, tutun, obezitate etc.)
- Consilierea în vederea complianței și aderenței la tratament.

NB. Întrucât conform RCP- ului medicamentului sunt atenționări cu privire la populația vârstnică (>65 de ani), insuficiența renală cronică, femeile care alăptează sau care sunt în perioada fertilă și nu folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului, considerăm că aceste categorii de pacienți își vor asuma eventualele reacții adverse/complicații ce pot apărea în cursul tratamentului, prin semnarea consimțământului informat prevăzut în Anexă.

C. Criterii de excludere/contraindicații

- Pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani, la care siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite
- Femei gravide, pe toata perioada sarcinii
- Pacienții cu ciroza decompensată (Child B și C)
- Pacienții cu contraindicații/alergie/reacții adverse cunoscute sau dezvoltate după inițierea tratamentului cu BLV.

IV. Tratament

Mod de administrare (posologie)

* Doza optimă și durata terapiei cu BLV nu sunt stabilite cu precizie, iar recomandările actuale pot fi revizuite în acord cu rezultatele unor studii aflate încă în derulare. BLV trebuie administrat în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 ore $\pm$ 4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie. În conformitate cu recomandările Ghidului European (EASL, august 2023) pentru Managementul Hepatitei Delta, administrarea concomitentă a unui analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției co-existente cu VHB este indicată pentru toți pacienții cu infecție cronică VHB și ADN-VHB > 2000UI/L și pentru pacienții cu ciroză hepatică compensată și ADN VHB pozitiv, indiferent de valoarea acestuia, pe perioadă nedeterminată sau la indicația medicului curant. Pacienții în tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici vor continua acest tratament în asociere cu terapia cu BLV, pe termen nedefinit.

** Combinația de (Peg)Interferon alfa 2a (conform RCP-ului produsului) și BLV poate fi luată în considerare la pacienții fără intoleranță cunoscută / fără contraindicații (Peg)Interferon. Asocierea BULEVIRTIDUM cu (Peg)interferon este la latitudinea medicului prescriptor, ținând cont de prezența contraindicațiilor, a intoleranței cunoscute la interferon, și estimarea gradului de aderență la o terapie combinată ce poate cumula și reacțiile adverse ale Peg-Interferon alfa 2a. Terapia combinată cu Bulevirtidum-(Peg)Interferon la acești pacienți se administrează pe perioadă determinată (2 ani) cu evaluarea răspunsului terapeutic la 6 luni în cursul terapiei. Până în prezent conform ghidului EASL nu sunt suficiente date care să ateste beneficiul suplimentar al terapiei combinate și care să îl recomande ca tratament de primă linie.

Durata tratamentului

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului cu BLV în monoterapie, indiferent de asocierea cu analogii nucleozidici/nucleotidici pentru VHB. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic, biochimic și virusologic.

Terapia combinată Bulevirtidum-(Peg)interferon, cu durată limitată, se referă la tratamentul pe o perioadă determinată în care se anticipează obținerea răspunsului terapeutic (restul situațiilor de întrerupere a tratamentului, fără obținerea răspunsului terapeutic, definesc pacientul non-responder).

În monoterapia cu BLV, întreruperea tratamentului în acest context poate fi aplicată în 2 situații:

- seroconversia suținută în sistemul AgHBs (cu verificarea AgHBs/AcHBs de cel puțin două ori într-un interval de minimum 6 luni)
- pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (aparitia complicațiilor sau a decompensării) (conform V.2).

V. Monitorizare terapeutică

Pacienții vor fi incluși de către medicii prescriptori la începutul terapiei într-o bază de date electronică aparținând registrului de screening pentru hepatite cronice virale dezvoltat la Institutul Național de Sănătate Publică (INSP).

În acest scop unitățile sanitare care au medici specialiști de gastroenterologie sau specialiști de boli infecțioase în contract cu o casă de asigurări de sănătate și care consideră că au facilitățile necesare pentru efectuarea investigațiilor specifice și pentru managementul reacțiilor adverse și a complicațiilor apărute în timpul terapiei vor solicita credențiale de utilizator de registru către Institutul Național de Sănătate Publică prin intermediul Direcțiilor de Sănătate Publică Județene (DSP).

Monitorizarea terapiei va include și introducerea parametrilor de monitorizare în acest registru, precum și a reacțiilor adverse raportate, managementul acestora, decizia de continuare sau întrerupere a terapiei.

Pentru a exclude o prezentare suplimentară a pacientului la medicul prescriptor, acesta va putea elibera prima rețetă dacă pacientul întrunește criteriile de includere în tratament, urmând ca în intervalul până la eliberarea celei de-a doua rețete să fie introduse toate datele solicitate de registru.

Reacțiile adverse, managementul, decizia de continuare sau întreruperea tratamentului vor fi introduse în registru în maxim 72h de la instalarea evenimentului advers sau de la decizia de continuare/întrerupere a terapiei.

Reacțiile adverse vor trebui raportate și prin sistemul național de raportare al ANMDMR.

VI. Monitorizarea în cursul tratamentului

Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică

- Nivelul ARN-VHD și ADN-VHB trebuie determinat la fiecare 6 luni sau atunci când situația clinică o impune (deteriorare clinică, creșterea valorilor transaminazelor)
- Testele biochimice corelate cu activitatea bolii [ALT (TGP)/AST (TGO), GGT], hemograma și testele care reflectă disfuncția hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie, în funcție de stadiul bolii hepatice
- Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei cu BLV sau mai frecvent în funcție de stadiul afecțiunii
- Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni interval în cursul terapiei cu BLV, în funcție de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru

apariția hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariției ascitei.

- AgHBs, ac. anti-HBs și ADN VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

Se recomandă ca evaluarea cantitativă a ARN-VHD pre-terapeutic și în cursul monitorizărilor să fie efectuată la același laborator, pentru a minimaliza variabilitatea datorită tehnicilor diferite.

Notă: Monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se realizează în centrele care au inițiat tratamentul; aceleași centre vor face și recomandarea de continuare/oprire a terapiei.

VII. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la BLV în monoterapie sau în combinație cu Peg-Interferon alfa 2a sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției coexistente cu virusul hepatitic B (VHB) se poate evalua prin determinarea valorilor ARN-VHD care trebuie să întrunească următoarele criterii pentru a defini un răspuns terapeutic: ARN-VHD nedetectabil sau reducerea cu $2\log_{10}$ și (preferabil), ALT/AST normale la 1 an de tratament.

* Beneficiul clinic se definește prin încetinirea progresiei fibrozei (la teste non-invazive – bazate pe elastografie sau biomarkeri), ameliorarea disfuncției hepatice (evaluată prin scoruri funcționale hepatice: Child-Pugh, MELD) și prevenirea complicațiilor cirozei hepatice.

VIII. Monitorizarea și tratamentul reacțiilor adverse

BLV este bine tolerat, fără efecte adverse semnificative care să impună oprirea terapiei.

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:

- Fatigabilitate, greață, cefalee, vertij, leuco-trombopenie
- Reacții adverse la locul injectiei s.c.
- Creșterea nivelului plasmatic al acizilor biliari fără disfuncție hepatică sau prurit, reversibilă la întreruperea tratamentului
- Decompensarea hepatică
- Reactivarea transaminazelor.

Monitorizarea va fi făcută de către medicul curant care prescrie rețetele lunare împreună cu medicul prescriptor ce a inițiat terapia (dacă rețetele ulterioare au fost eliberate de către alt medic decât medicul prescriptor inițial).

Este necesar să se acorde o atenție specială persoanelor cu vârsta peste „ 65 ani, pacienților cu insuficiența renală cronică, pacienților cu coinfecții (HIV, HCV) (nu există studii/date privind siguranța și eficiența tratamentului în aceste situații). Suplimentar, conform RCP-ului

produsului este preferabil să nu fie administrat la femeile însărcinate și la femeile de vârstă fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă.

IX. Criterii de oprire a tratamentului

- 1. Lipsa răspunsului virusologic**
- 2. Decompensarea apărută în cursul terapiei**

În terapia cu BLV, pacientul este considerat non-responder atunci când nu obține răspunsul terapeutic (virusologic). Lipsa răspunsului virusologic este definită prin absența scăderii ARN-VHD peste $2\log_{10}$ din valoarea pre-terapeutică, după 1 an de tratament.

În cazul pacientului non-responder (fără răspuns terapeutic) se recomandă întreruperea tratamentului cu BLV.

Nota: Întreruperea tratamentului cu BLV va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.

Oprirea tratamentului cu BLV poate duce la reactivarea infecției cu VHD și VHB și la exacerbarea hepatitei. În cazul opririi tratamentului trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică, inclusiv nivelurile transaminazelor, precum și încărcătura virală a ADN-VHB și a ARN-VHD.

Se recomandă oprirea tratamentului la valori ale transaminazelor >10 ori peste valoarea maximă a normalului și în oricare altă situație pe care medicul curant o consideră amenințătoare de viață.

X. Prescrierea tratamentului

Tratamentul se inițiază de către medicii din specialitatea gastroenterologie și medicii din specialitatea boli infecțioase, numiți medici prescriptori, din unitățile sanitare aflate în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, care au capacitatea tehnică de a efectua toate investigațiile menționate în evaluarea pre-terapeutică.

Rețetele de continuare a tratamentului pot fi eliberate, în baza scrisorii medicale emise de către medicii prescriptori din specialitatea gastroenterologie și specialitatea boli infecțioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuiește bolnavul, care vor avea implicit și responsabilitatea supravegherii evoluției sub tratament, iar în cazul unor evenimente adverse semnificative va colabora cu medicul prescriptor care a inițiat terapia.

Tratamentul va fi prescris lunar, pentru o perioadă de 30 de zile, o cutie de Bulevirtidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile.

ANEXA
DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT PENTRU TRATAMENT

Subsemnata/ul

.....

C ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
N
P

:

Domiciliat/ă în str....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et.

....., ap.....,

sector....., localitatea....., județul....., telefon.....,

având diagnosticul sunt de acord să urmez tratamentul cu

☐ PEGINTERFERONUM ALFA 2 A

☐ BULEVIRTIDUM

și cu o durată de ☐ 24 săptămâni ☐ 52 săptămâni ☐ nedeterminată

- Am fost informat/ă asupra conținutului, importanței și consecințelor administrării acestei terapii.
- Am fost informat că până în prezent nu sunt date/studii cu privire la populația vârstnică (>65 de ani), insuficiența renală cronică și femeile care alăptează, și îmi asum reacțiile adverse.
- Am fost informat (ă) să folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului având în vedere că nu sunt studii cu privire la teratogenitatea medicamentului.
- Am fost informat/ă că există o probabilitate mare (45 – 46%) ca tratamentul să nu fie eficient.
- Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
- Mă declar de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
- Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.

- Mă oblig să informez medicul curant de tratamentele antivirale pe care le-am urmat anterior și să dau toate detaliile cu privire la acesta.
- Mă declar de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse sau a lipsei de răspuns terapeutic.
- Medicul prescriptor care supraveghează pacientul pe perioada tratamentului este
- Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

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

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma? DA / NU
2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament? DA / NU
3. Sunteți de acord să urmați acest tratament? DA / NU
4. Ați înțeles că reacțiile adverse ale acestui tratament, care pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră, putând conduce chiar la deces, pot impune oprirea tratamentului?

DA / NU

Sunt de acord cu prelucrarea datelor cu caracter personal, în conformitate cu prevederile Regulamentului (UE) nr. 679/2016 al Parlamentului European și al Consiliului Uniunii Europene privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor) și cu prevederile legale în vigoare, în scopul acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate din România.

Data
.....”

Semnătura pacientului

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

I. INDICAȚIE:

A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

A.1. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR), cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament antineoplazic. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și/sau anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

A.2 DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/ metastatică. Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan ca și tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

II. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Pentru indicatia de la pct. A

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
 - Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:
 - chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
 - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
 - Vârsta > 18 ani
 - Statusul de performanță ECOG 0, 1 sau 2
-

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

2. Pentru indicația de la pct. B

- Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente(*) incluzând chimioterapie pe baza de fluoropirimidina, saruri de platina, taxani sau irinotecan și terapia țintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv și /sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile și pacienții eligibili (dacă nu există contraindicații pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

(*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvantă, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

- Vârsta > 18 ani
- Status de performanță ECOG 0, 1
- Progresie după cel puțin 2 linii de tratament sau pacienții care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienți care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulți, atât pentru indicația de la pct A cât și pentru indicația de la pct. B este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Atunci când DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este administrat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat (CCR), doza de bevacizumab este de 5 mg/kg greutate corporală, administrată la două săptămâni. Vă rugăm să consultați informațiile complete despre medicament pentru bevacizumab.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza de inițiere	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m² de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare ^{a)}
Neutrofile	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^{a)} Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
-----------------	-------------------------------------

Neutropenie febrilă CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau trombocitopenie ($< 25 \times 10^9/l$), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână	Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință. La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m ² /doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4)
întârziere în începerea următorului ciclu de tratament • CTCAE*) Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m ² /doză, administrată de două ori pe zi. Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.

*) Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse.

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza redusă	SC (m²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m² la 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m² la 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m² la 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 ^{a)}	2 ^{a)}	1 ^{a)}	50 ^{a)}
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80

2,10 - 2,34	45	3	0	90
≥ 2,35	50	2	1	100

^{a)} Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 30-59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice

Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Proteinurie. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandelețelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție

hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timp ce utilizează DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

Intoleranța la lactoză. DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de la lactoză sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

Tratamentul nu trebuie început dacă:

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este $< 1.5 \times 10^9/l$,
- valoarea trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$,

- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 375 cod (L01FF-L01EX): DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM

I. Indicații: (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Confirmare histologică de carcinom renal cu componentă cu celule clare, inclusiv pacienți cu caracteristici sarcomatoide
3. Stadiu avansat inoperabil sau metastatic, netratat anterior
4. Scor de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:
 1. Metastaze cerebrale active, netratate
 2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab
 3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
 4. Boala interstițială pulmonară simptomatică
 5. Insuficiența hepatică severă
 6. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu orice metastaze cerebrale active, boală autoimună sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab în asociere cu cabozantinib. În absența datelor, nivolumab în asociere cu cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**
- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată este fie **nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni** sau **nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni**, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu **cabozantinib 40 mg** în fiecare zi, administrat pe cale orală.

Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.

Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din nivolumab conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Nivolumab conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

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

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Cabozantinib trebuie utilizat cu prudență în insuficiența renală ușoară-moderată (CrCl 30-60 ml/min) și nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență renală severă (CrCl < 30 ml/min) din cauza lipsei datelor de siguranță.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină

totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) din cauza lipsei datelor de siguranță.

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înainte a fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab
- Atunci când nivolumab se administrează în asociere cu cabozantinib, au fost raportate creșteri de gradele 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT și AST cu o frecvență mai mare, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat. Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe toată durata acestuia. Trebuie urmate recomandările privind conduita terapeutică pentru ambele medicamente (consultați RCP-ul pentru cabozantinib). În cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice:
 - Dacă ALT sau AST > 3 ori LSVN, însă ≤ 10 ori LSVN, fără o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie întrerupte, până când aceste reacții adverse se remediază până la gradele 0-1. Poate fi luată în considerare corticoterapia. După remediare, poate fi luată în considerare reluarea administrării unui singur medicament sau reluarea administrării ambelor medicamente. Dacă se reia administrarea cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib

- Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab în asociere cu cabozantinib la pacienți cu RCC, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidia (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), amețelile (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidia (10,0%). Reacțiile de grad 3 și peste 3 au apărut la 75,3% pacienții care au primit nivolumab plus cabozantinib.

În cazul toxicităților asociate combinației nivolumab și cabozantinib, evaluarea acestora în cadrul studiului de înregistrare s-a făcut separat pentru fiecare medicament; în cazul în care criteriile de întrerupere au fost îndeplinite pentru un singur medicament, tratamentul poate continua cu celălalt medicament care nu are legătură cu efectul toxic observat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.”

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM

A. CARCINOMUL RENAL AVANSAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații:

Combinatia nivolumab plus ipilimumab este indicata ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu *vârsta* mai mare de 18 ani
- Diagnostic de *carcinom cu celule renale clare*, confirmat histologic, *stadiul avansat* (sunt eligibile si celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Pacienți cu *prognostic intermediar/nefavorabil* care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):
 1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
 2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
 3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
 4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
 5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
 6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doza de întreținere^{*)}.

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) – boala evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

^{*)} **Observație:**

Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.*

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu:** *boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă,*

*inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).*

Prezența unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesită tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt premise excepții justificate.***
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și / sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (acesta – *medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- ***În prima etapă*** a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (***etapa de inducție*** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):
 - ***nivolumab 3 mg/kg***, perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***;
 - ***ipilimumab 1 mg/kg*** perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***
- ***În etapa a doua*** a regimului terapeutic va fi administrat ***doar nivolumab*** în monoterapie (***etapa de întreținere***), prima doză de nivolumab trebuie administrată:
 - la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată ***doza de 240 mg***, administrată intravenos ***în 30 minute***, la fiecare ***2 săptămâni***;
 - **SAU**
 - la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată ***doza de 480 mg***, administrată intravenos ***în 60 minute***, la fiecare ***4 săptămâni***
- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.***
- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
- Nu se recomandă reducerea dozelor.

- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1-4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer)- pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatică, etc
- Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În urma administrării **nivolumab în asociere cu ipilimumab** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție.** Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind **optim și posibil de realizat de către medicul curant.**
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece **o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariția simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei **reacții adverse severe mediată imun**, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

B. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC) **(face obiectul unui contract cost-volum)**

I. Indicație

Nivolumab în asociere cu Ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK. **Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu histologie scuamoasă, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-1
- Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatică

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanțele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK
- Pacienți cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică

IV. Tratament și mod de administrare

a) Doze recomandate:

Nivolumab - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni

Ipilimumab - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni

Chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni (x2 cicluri)

- După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg Nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg Ipilimumab la fiecare 6 săptămâni
- În cazul apariției unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumab-ului, acesta poate fi oprit, iar nivolumab continuat în monoterapie (tot 360 mg la 3 săptămâni).

b) Durata tratamentului:

- Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.
- Tratamentul poate fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și medicul oncolog consideră că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului

c) Mod de administrare:

- Nivolumab:
 - se poate utiliza Nivolumab 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumab 100 mg si 40 mg, în funcție de achiziții și stocurile existente
 - este administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)
 - perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μ m
 - doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub formă de soluție de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%)
 - Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite
- Ipilimumab
 - poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.
- Chimioterapia pe bază de săruri de platina – regimuri utilizate:
 - carboplatină (AUC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m² urmata sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (indiferent de histologie)
 - cisplatin 75 mg/m² și pemetrexed 500 mg/m² urmata sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (pentru NSCLC non-scuamos);
 - carboplatină (ASC 6) și paclitaxel 200 mg/m² (pentru NSCLC scuamos).

d) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici.
- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu Ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumab în monoterapie, în funcție de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi
- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile oportuniste.

V. Monitorizarea Tratamentului

- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament și apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va

fi efectuată evaluarea imagistica vor fi stabilite de către medicul curant, în funcție de particularitățile pacientului respectiv).

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- reacții adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente
- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie oprit definitiv:
 - în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol:
 - Diaree sau colită de grad 4
 - Creșteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale
 - Creșteri de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei
 - Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viața în pericol
 - în cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei
- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile administrați agenților terapeutici

VII. Prescriptori: medicii cu specialitatea oncologie medicală.”

C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații:

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat în tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal recurent sau metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

- Metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune activă care necesită tratament imunosupresiv sistemic
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze.

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab – fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nivolumab și Ipilimumab se administrează cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm . Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă, acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Reacțiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente ($>20\%$) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%).

Reacțiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacțiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului
Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici
-

VIII. Prescriptori

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

D. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN (face obiectul unui contract cost –volum)

I. Indicații

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 113 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de mezoteliom malign pleural
- Boala avansată nerezecabilă
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Mezoteliome primitive peritoneale, pericardice și testiculare (tunica vaginalis)
 - Pacienta însărcinată sau care alăptează
 - Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Contraindicații relative** (combinația nivolumab plus ipilimumab poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:
- Metastaze cerebrale active, netratate
 - Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
 - Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
 - Boala interstițială pulmonară simptomatică
 - Insuficiența hepatică severă

- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în tratament, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului malign pleural nerezecabil. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab – fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab și ipilimumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm . Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Incidența reacțiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab; reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad care au condus la întreruperea tratamentului au fost colita și diareea. La pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab, cele mai frecvente reacții adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotiroidismul/tiroidita (12%) și

diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacții adverse mediate imun de grad 3 sau 4 au fost hepatita (5%), diaree/colită (4%) și erupțiile cutanate (3%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

E. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

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

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
- Expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienți diagnosticați cu adenocarcinom esofagian
- Expresie PD-L1 $< 1\%$ la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison

- Pacienți cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de fie 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni fie de 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni.

Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab – fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab și ipilimumab trebuie administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm . Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greața (31%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra

(25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipația (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) și amețelile (11%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

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

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicație de tratament cu intenție paleativă.
2. Indicația 2 - pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală - indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

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

II. Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-2*)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)*)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab^{*)}
- Boala interstițială pulmonară simptomatică^{*)}
- Insuficiența hepatică severă^{*)}
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)^{*)}
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)^{*)}

^{*)} Observație:

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

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste

grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție paliativă:

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

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

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

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă:

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

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

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

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), prurit (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletică, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenală, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

• *Pneumonită mediată imun*

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

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

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

• *Colită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea

abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

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

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

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

- *Hepatită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

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

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

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

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

- *Endocrinopatii mediate imun*

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

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

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

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

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

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- *Erupții cutanate mediate imun*

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

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

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

- *Alte reacții adverse mediate imun*

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

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea

dimensiunilor tumorilor. La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii prin creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

VIII. Prescriptori

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

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiență hepatică severă*)

- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)^{*)}

^{*)} Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

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

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

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

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

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

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

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

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea

nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau

intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

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

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție

renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

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

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

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

- *Alte reacții adverse mediate imun*

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

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de

progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament

Tratamentul cu nivolumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

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

Ajustări ale dozei:

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală

Reacția adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul

Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 și 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creștere de grad 2 a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul inițial al valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită și disfuncție renală mediată imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor
	insuficiență suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipotiroidism grad 4	
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	insuficiență suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupții cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Rash cutanat grad 4	
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3 (prima apariție)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistența grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

- În funcție de severitatea reacției adverse, nivolumab trebuie întrerupt și administrați corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
- În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția reducerea dozei acesteia timp de cel puțin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
- La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecțiilor oportuniste.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Mod de administrare:

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

Durata tratamentului:

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
 - Examen clinic
 - Hemoleucograma
 - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
 - Examene imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:
 - Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
 - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACȚII ADVERSE:

a. Reacții adverse mediate imun:

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

- *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Colită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

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

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

- *Erupții cutanate mediate imun*

Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

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

b. Reacții legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.
- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) și mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.
- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap și gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Pacientii cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), dacă medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacienții cu carcinom nazofaringian)

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- *Pneumonită mediată imun*

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

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

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

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

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

- *Alte reacții adverse mediate imun*

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

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații

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

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

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al jonctiunii eso-gastrice sau esofagian
- Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezecție completă).
- **Stadiul II definit prin:**
 - IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
 - IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
- **Stadiu III definit prin:**
 - IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
 - IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
 - IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
- **Categoriile T si N fiind definite astfel:**
 - T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
 - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
 - T1b tumora invadează submucoasa
 - T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
 - T3 tumora invadează seroasa stomacului
 - T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
 - T4a tumora a depășit seroasa stomacului
 - T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
 - N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
 - N1 – 1-2 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N2 – 3-6 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N3 este împărțit în N3a și N3b:
 - N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.
- **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
 - *Inferior (dreapta) gastrici,*

- Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric și infrapiloric), Pancreatico-duodenali
- **Splenici**
 - Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
- **Superior (stânga) gastric**
 - Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni
 - **Perigastric, NOS**
 - **Celiaci**
 - **Hepatici**
- **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
 - Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
 - Intervenție chirurgicală radicală – rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.
 - Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezecție
- Scor de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
 1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
 2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
 3. Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
 4. Insuficiența hepatică severă*)

5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• *Pneumonită mediată imun*

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

• *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

• *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• *Endocrinopatii mediate imun*

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

• *Reacții adverse cutanate mediate imun*

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

- *Alte reacții adverse mediate imun*

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

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM.

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

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinară, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenție chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă
- **Risc ridicat de recidivă este definit astfel:**
 - Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și
 - Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
 - Intervenție chirurgicală radicală – rezecție R0
- Expresie tumorală PD-L1 $\geq 1\%$
- Status de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu maxim 120 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
 1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
 2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
 3. Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
 4. Insuficiența hepatică severă*)
 5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)*)

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Nivolumab se administrează în doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute). Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.

- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu – fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
- Copii și adolescenți – siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele

provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

- Insuficiență hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

- *Pneumonită mediată imun*

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

- *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- *Nefrită sau disfuncție renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- *Endocrinopatii mediate imun*

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

- *Reacții adverse cutanate mediate imun*

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

- *Alte reacții adverse mediate imun*

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom

Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- *Reacții legate de administrarea perfuziei*

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost –volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

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

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului

- Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
- Expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Expresie PD-L1 $< 1\%$ la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

6. Metastaze cerebrale active, netratate
7. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
8. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
9. Afecțiuni cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene
10. Boala interstițială pulmonară simptomatică
11. Insuficiența hepatică severă
12. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapia trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**
- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină.

Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant

apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) și hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

9. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC DUPĂ CHIMIOTERAPIE ANTERIOARĂ

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă, recurentă sau metastazată, în progresie sub/după chimioterapie pe bază de sare de platină și fluoropirimidine sau pacienți care nu tolerează chimioterapia standard pe bază de sare de platină și fluoropirimidine
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

13. Metastaze cerebrale active, netratate
14. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
15. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
16. Pacienți cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator)
17. Boala interstițială pulmonară simptomatică
18. Insuficiența hepatică severă
19. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul. În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) și vărsăturile (12%).

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

10. CANCER GASTRIC, DE JONCTIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani

- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
- Status HER 2 negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Deasemenea, sunt eligibili pentru includerea în tratament și pacienții cu adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanța sau adjuvanța (chimioterapie sau radio-chimioterapie)

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Status HER2 pozitiv
- Expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) < 5

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

20. Metastaze cerebrale active, netratate
21. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
22. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
23. Boala interstițială pulmonară simptomatică
24. Insuficiența hepatică severă
25. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

**Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se

recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

Doze:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni. *Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.*

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

V. Monitorizarea tratamentului

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

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) și hipoalbuminemia (10%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
 - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
 - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

1. CARCINOMUL UROTELIAL

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L $\geq 5\%$ *

**Pacienții cu carcinom urotelial netratați anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

I. Criterii de includere

- vârstă ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivată inoperabilă.
- status de performanță ECOG 0 - 2
- pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin sau care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative

* Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecție HIV etc.

** În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament

Doza și mod de administrare

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Durata tratamentului - până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Doze întârziate sau omise - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu și cu acordul pacientului):

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală
- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale și / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

- Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (exame imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – **în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
- Decizia medicului curant
- Doriința pacientului de a întrerupe tratamentul

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1-2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la $\leq$ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la $5 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 1,5$ până la $3 \times$ LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST $> 5,0 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 3 \times$ LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab .

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1-2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiții de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânata și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediata imun.

VI. Prescriptori

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

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)

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

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

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

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat,

confirmat histologic

- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat.**

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată

si trebuie administrați corticosteroizi.

- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără

deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana la dispariția beneficiului clinic

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare

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

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic si imagistic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala „ALK pozitivă”), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

Contraindicații relative*:

*Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

** În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament

Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul fazei de inducție, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**, urmată de administrarea de **bevacizumab, paclitaxel** și apoi de **carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducție se repetă la interval de **trei săptămâni** și se administrează **patru sau șase cicluri**. Faza de inducție este urmată de faza de întreținere (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** administrată prin perfuzie intravenoasă **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni**, administrată subcutanat, urmat de administrarea de **bevacizumab** administrat prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale și / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continuă tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant și este recomandat dacă nu există progresie clinică (simptomatică).

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite

formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani.

Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (gradul 4 toxicitate). *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

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

C. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrează tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR. **Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

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

I. Criterii de includere:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.
5. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

II. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți.
2. Sarcina sau alăptare.
3. Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.
4. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK **(testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp)**

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2 ; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei.
- Determinarea scorului PD-L1, statusul mutațional ALK, EGFR.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost

studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

D. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecție completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu risc înalt de recurență, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT și care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitată de tratament de 1 an).

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

I. Criterii de includere:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIa de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență (conform Anexei nr. 1)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT.

II. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți.
2. Sarcina sau alăptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor ce pot beneficia de intervenție chirurgicală radicală;
- Evaluarea eligibilității pentru administrarea tratamentului pe bază de săruri de platină;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

Durata tratamentului:

- până la recidiva bolii sau
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat sau

- până la 1 an.
- oricare din situații intervine prima.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Intreruperea tratamentului datorită apariției posibilelor leziuni de boală la examenele imagistice, fără deterioare simptomatică specifică bolii oncologice, va putea fi stabilită de către medicul curant după eliminarea posibilității diagnosticului unei false progresii de boală (după repetarea examenului imagistic respectiv la interval de 4-6 săptămâni)
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală

3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) și etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*:

** Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.*

**În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale și / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Doza și mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 și 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat.** Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2: pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

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

4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul **cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat**, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

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

I. Criterii de includere

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic și imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
- Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 $\geq 1\%$.

II. Criterii de excludere

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*:

* Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

* În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare imagistică prin care se arată stadiul avansat de boală
- Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

Doza si mod de administrare:

*Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg sau de 1200mg, administrat prin perfuzie intravenoasă, SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat, urmată de administrarea a *nab-paclitaxel* în doză de 100 mg/m². La fiecare ciclu de 28 zile, *Atezolizumab* trebuie administrat la fiecare 14 zile pentru doza de 840mg, respectiv la fiecare 21 zile pentru doza de 1200mg administrată în perfuzie intravenoasă SAU 1875mg administrată subcutanat, iar *nab-paclitaxel* trebuie administrat în zilele 1, 8 și 15.*

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menține intervalul adecvat între doze.

NU se recomandă *reduceri* ale *dozei de Atezolizumab*.

Durata tratamentului

Tratamentul se va administra pacienților până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, în cazul în care nu există și progresie clinică (simptomatică).

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora.
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

- apariția progresiei imagistice a bolii dacă nu există beneficiu clinic sau dacă există și progresie clinică (simptomatică)
- apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
- apariția unei reacții adverse severe mediată imun (gradul 4, amenințătoare de viață) sau reapariția unei reacții de gradul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se*

va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- la decizia medicului/pacientului.

VII. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea si continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

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

I. Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
- status de performanță ECOG –0-2
- pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale
- pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a comorbidităților asociate sau pacienții cu HCC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală
- dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
- înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
- pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

II. Criterii de excludere:

- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC
- pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
- ascita moderată sau severă
- istoric de encefalopatie hepatică
- coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
- metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab*

**După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asocieră cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.*

III. Tratament

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

Durata tratamentului

Tratamentul se continuă până la ***pierderea beneficiului clinic*** sau ***toxicitate inacceptabilă***. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Insuficiența hepatică:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Sarcina:

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea:

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cat posibil la intervale de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun: a se vedea cap. V de la pct. 1

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipație, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmo-plantară.

Reacții infuzionale:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60-90min. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții infuzionale de grad 3 sau 4.

Măsurile de precauție specifice HCC:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului
- Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

Anexa nr. 1

Stadializarea cancerului pulmonar AJCC – TNM editia

Categoria T (tumora primară)

T1a = tumoră mai mică de 1 cm

T1b = tumoră mai mare de 1 cm, dar mai mică sau egală cu 2 cm

T1c = tumoră mai mare de 2 cm, dar mai mică sau egală cu 3 cm

T2 = dimensiunea tumorii mai mare de 3 cm, dar mai mică/egală cu 5 cm sau tumoră cu invazia bronhiei principale (fără carină), invazia pleurei viscerale (PL1 sau PL2) sau atelectazie sau pneumonita obstructivă până la hil

T2a = tumoră mai mare de 3 cm, dar mai mică sau egală cu 4 cm

T2b = tumoră mai mare de 4 cm, dar mai mică sau egală cu 5 cm

T3 = dimensiunea tumorii mai mare de 5 cm, dar mai mică decât 7 cm sau care invadează direct pleura parietală (PL3), peretele toracic, nervul frenic, pericardul parietal, sau nodul(i) tumoral(i) separați în același lob cu tumora primară

T4 = tumoră cu dimensiunea mai mare de 7 cm sau tumoră de orice dimensiune cu invazia diafragmului, mediastinului, cordului, vaselor mari, traheei, nervului laringian recurent, esofagului, corpi vertebrali, carinei sau nodul(i) tumoral(i) separați într-un lob ipsilateral diferit tumora primară

Statusul Ganglionilor (N)

Nx = ganglionii regionali nu pot fi evaluați

N0 = fără metastaze ganglionare regionale

N1 = sunt invadați ganglionii ipsilaterali peribronșici, hilari sau intrapulmonari, inclusiv invazie directă (prin contiguitate)

N2 = sunt invadați ganglionii mediastinali sau subcarinali ipsilaterali

N3 = afectare ganglionară contralaterală (mediastinal sau hilar); afectarea ganglionilor ipsilaterali sau contralaterali subclaviculari sau supraclaviculari

Gruparea pe stadii de boală (cu interes pentru eligibilitatea pentru Atezolizumab)

Stadiul IIA cu tumori >4cm: **T2b, N0, M0**

Stadiul IIB: T1, N1, M0 sau T2, N1, M0 sau T3, N0, M0

Stadiul IIIA: T1, N2, M0 sau T2, N2, M0 sau T3, N1, M0 sau **T4, N0, M0 sau T4, N1, M0**

Stadiul IIIB: T3, N2, M0

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPIMABUM

Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Indicația 1: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ. Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 2: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH). Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 3: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

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

I. Criterii de includere:

Indicația 1:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 2:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
- Progresie a bolii sub tratament cu inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog sau care prezintă intoleranță la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 3:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:

- a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie concomitentă definitivă
- b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

II. Criterii de excludere indicația 1 și 2:

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceste indicații terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

Criterii de excludere indicația 3:

- Pacienți care nu au fumat niciodată (<100 de țigări în cursul vieții)
- Mutații EGFR, translocatii ALK, fuziuni ROS1, PD-L1 în $<50\%$ din celulele tumorale
- Transplant de organe
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru această indicație terapeutică (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Boală intestinală pulmonară simptomatică*
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

** Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- În condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic

- Menținerea consimțământului pacientului

I. Tratament si mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacție adversă^a	Severitate^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și $\leq 5 \times \text{LSVN}$ sau bilirubină totală $>1,5$ și $\leq 3 \times \text{LSVN}$	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	

	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $> 5 \times \text{LSVN}$ sau Bilirubină totală $> 3 \times \text{LSVN}$	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiant, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	

Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contră-gazdă, sindrom poliradiculoneurop	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	— Gradul 3, pe baza tipului		

demielinizantă cronică, encefalită, <i>miastenia gravis</i> , neuropatie miocardită, purpură imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, miastenia (miastenia tiroidită)	de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei^a			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodică (CT sau RMN sau PET-CT în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3-6 luni.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și /sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație

1. Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Policitemia vera (PV)

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

4. Boala grefa-contra-gazda (bGcG)

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

II. Criterii de includere

Mielofibroza

Tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:

- mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia Vera

Tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Rezistența la hidroxiuree:

1. Tromboze sau hemoragii
sau
2. Simptome persistente legate de boala
sau

Dupa 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:

- a. Necesitatea flebotomiei pentru a menține nivelul hematocrit $< 45\%$
sau
- b. Numărul de leucocite $> 10 \times 10^9 / l$ și numărul de trombocite $> 400 \times 10^9 / l$
sau
- c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau eșec în obținerea dispariției simptomatologiei

determinate de splenomegalie

Intoleranta la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologica la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:
 - a. Numar absolut de neutrofile $<1,0 \times 10^9 / l$
sau
 - b. Număr de trombocite $<100 \times 10^9 / l$
sau
 - c. Hemoglobină $<10 \text{ g / dl}$

Sau

2. Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:
 - a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare
sau
 - b. Manifestări mucocutanate
sau
 - c. Simptome gastro-intestinale
sau
 - d. Pneumonită
sau
 - e. Febră

Boala grefa-contra-gazdă

Tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice.

III. Criterii de excludere de la tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina
- Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primară

(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- Criterii majore (obligatorii):
 - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloid
 - Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.

- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH
 - Anemie
 - Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) și post Trombocitemie Esențială (TE)

(Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- Post PV:

Criterii necesare (obligatorii):

- a) Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
- b) Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

- a) Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
- b) Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- c) Splenomegalie evolutivă
- d) Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută

- Post TE:

Criterii necesare (obligatorii):

- a) Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
- b) Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):

- a) Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
- b) Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
- c) Splenomegalie evolutivă
- d) Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
- e) Valori crescute ale LDH

C. Policitemia vera

(Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

Criterii majore

1. Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare

- a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
2. Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
 3. Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.

Criteriul minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore si criteriul minor)

- Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a tuturor criteriilor majore, fie a primelor două, plus a criteriului minor. De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis, în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă, Hb peste 18.5g/dl (Hct: 55.5%) la bărbați sau 16.5 g/dl (Hct: 49,5 %) la femei, dacă sunt prezente criteriul 3 și cel minor. Cu toate acestea, BOM poate fi contributivă și în aceste cazuri pentru aprecierea gradului de mielofibroză.

D. Boala grefa-contra-gazdă

(Criterii de diagnostic pentru Boala-grefa-contra-gazda conform EBMT):

1. BOALA GREFA CONTRA GAZDA ACUTA

Principalele organe afectate in cadrul BGcG acuta sunt reprezentate de piele, tractul gastrointestinal si ficatul.

Diagnosticul de BGcG acut poate fi stabilit pe baza semnelor clinice la pacientii ce prezinta eruptie cutanata specifica , crampe abdominale insotite de diaree si nivele crescute ale bilirubinei serice pana la 100 de zile post TCSH.

Se recomanda biopsierea organelor afectate in conditiile in care este posibil. Examenul histopatologic reprezinta cea mai sensibila metoda de dignostic a BGcG.

STADIALIZAREA BOLII DE GREFA CONTRA GAZDĂ ACUTA

STADIU	CUTANAT	HEPATIC	DIGESTIV
0	Fara eritem	Bilirubina <2mg/dl	Fara sau < 500ml diaree/zi
1	Eritem maculopapular pe <25% din suprafata corporala fara alte simptome	Bilirubina 2-<3 mg/dl	Diaree 500-1000 ml/zi Greata si Varsaturi
2	Eritem maculopapular cu prurit sau alte simptome ce acopera 25-50 % s.c. sau descumare locala	Bilirubina 3-<6 mg/dl	Diaree > 1000-1500 ml/zi Greata si Varsaturi
3	Eritrodermie generalizata sau eruptie aculara, papulara sau veziculara simptomatice cu bule sau descumare pe ≥50% din s.c.	Bilirubina 6-<15 mg/dl	Diaree >1500ml/zi Greata si Varsaturi
4	Dermatita exfoliativa generalizata sau dermatita ulcerativa sau leziuni buloase	Bilirubina ≥15 mg/dl	Crampe abdominale severe +/- ileus

GRAD

GRAD	STADIU		
	Cutanat	Hepatic	Digestiv
0 (Fara)	0	0	0
I (Usor)	1-2	0	0
II (moderat)	2-3	1	1
III (sever)	2-3	2-3	2-3
IV (amenintator de viata)	2-4	2-4	2-4

2. BOALA GREFA CONTRA GAZDA CRONICA

BGcG cronica se aseamana cu bolile autoimune sau alte tulburari de natura imunologica cum ar fi sclerodermia, sindromul Sjogren, colangita biliara primara, broniolita obliteranta sau citopenii imune.

Manifestarile apar in medie la 4-6 luni dupa alloTCSH, cand se reduce tratamentul imunospresor. BGcG acuta reprezinta principalul factor de risc pentru dezvoltarea BGcG cronica.

Manifestarile clinice ale BGcG cronica sunt expuse in tabelul de mai jos :

Organ	Diagnostiche*	Distinctive**	Alte caracteristici	Comune
Piele	Poikiloderma, Lichen plan, Lichen sclerotic, modificari sclerotice, modificari asemantoare cu morfea	Depigmentare	Disfunctii glande sudoripare, Ihtioza, Keratoza pilara, Hiper si hipopigmentari	Prurit, Eruptie maculopapulara, Inflamatie
Cavitate orala	Lichen plan, placard hiperkeratotic, Limitarea deschiderii gurii (secundar sclerozei)	Xerostomie, mucocel, atrofia mucoasei, pseudomembrane, ulcere	Fara	Gingivita, mucozita, eritem, durere .
Organe genitale (feminine)	Stenoza vaginala, leziuni cicatriciale, leziuni asemanatoare Lichenului plan	Eroziuni, fisuri, ulcere	Fara	Fara
Tub digestiv	Formare de membrane esofagiene, stenoze sau stricturi esofagiene(pana in 1/3 medie)	Fara trasaturi distinctiv	Insuficienta pancreatica	Anorexie, scadere ponderala, greata, varsaturi, diaree Incapacitate de a lua in greutate.
Plamani	Bronsiolita obliteranta (Dg prin biopsie)	Bronsiolita obliteranta (Dg prin probe ventilatorii si examen radiologic)	Fara	Bronsiolita obliteranta cu pneumonie organizata

Muschi si articulatii	Fasceita, rigiditate articulara, contracturi	Miozita, polimiozita	Edem, crampe muscular, artralгии, artrite	Fara
Ochi	Fara modificari diagnostice	Uscaciune, durere, senzatie de nisip in ochi. Cicatrici conjunctivale, Keratoconjunctivita sicca Keratita punctata	Fotofobie Hiperpigmentare perioculara Blefarita	Fara
Hepatic	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive	Fara	Cresterea bilirubinei , a fosfatazei alcaline serice sau transaminazelor de 2 ori peste limita normala
Unghii	Fara modificari diagnostice	Distrofie, fragilitate, striuri, caderea unghiei, onicoliza Pterigium unghial	Fara	Fara
Par	Fara modificari diagnostice	Aparitia de zone de alopecie cicatrizanta sau non-cicatrizanta , leziuni de scalp papuloscuamoase	Rarirea parului neexplicata, Incaruntirea precoce	Fara
Maduva osoasa Hematogena si sistemul imun	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive	Fara	Trombocitopenie, eozinofilie, limfopenie, hipersi hipogammaglobulinemie, autoanticorpi (AHAI, PTI), sindrom Raynaud
Altele	Fara modificari diagnostice	Fara trasaturi distinctive		Poliserozite, neuropatie periferica, sindrom nefrotic, miastenia gravis Cardiomiopatie si tulburari de conducere

* modificari suficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

** modificari intalnite in BGcG cronica, dar insuficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

Pentru stabilirea diagnosticului este necesar:

- prezenta a cel putin unei modificari diagnostice din tabelul de mai sus sau

- prezenta a cel puțin unei modificări distinctive cu diagnostic confirmat prin biopsie, teste de laborator sau radiologice în același organ sau în alte organe

Pentru stabilirea prognosticului și a indicației de tratament trebuie, pentru fiecare pacient, calculat scorul global BGcC cronică

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

• **Mielofibroza primară / secundară:**

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100 000/mm³ și 200 000/mm³, și
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200 000/mm³.

Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mm³ și < 100 000/mm³. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

Ajustările dozei:

- dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100 000/mm³, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile a scăzut, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficiența renală:

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.

Doza inițială la pacienții cu MF și boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă și numai în ziua efectuării acesteia.

Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între $100000/\text{mm}^3$ și $200000/\text{mm}^3$.

Doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite $>200000/\text{mm}^3$.

dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Insuficienta hepatica:

La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

• **Policitemia vera (PV)**

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficienta renala:

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficienta hepatica:

La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

• Boala grefa-contra-gazdă

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib în tratamentul bolii grefă-contra-gazdă acută și cronică (bGcG) este de 10 mg, administrată oral, de două ori pe zi. Ruxolitinib poate fi adăugat la administrarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Ajustările dozei

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG, și cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Ruxolitinib la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în tabelul următor:

Parametru de laborator	Recomandări privind dozarea
Număr de trombocite $<20\,000/\text{mm}^3$	Se reduce doza cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă.
Număr de trombocite $<15\,000/\text{mm}^3$	Se oprește temporar tratamentul până când numărul de trombocite $\geq 20\,000/\text{mm}^3$, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ până la $<750/\text{mm}^3$	Se reduce doza cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN $>1\,000/\text{mm}^3$.
Număr absolut de neutrofile $<500/\text{mm}^3$	Se oprește temporar tratamentul până când NAN $>500/\text{mm}^3$, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. Dacă NAN $>1\,000/\text{mm}^3$, se poate relua administrarea cu doza inițială.
Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică)	$>3,0$ la $5,0 \times$ limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea cu o valoare de doză mai mică, până când $\leq 3,0 \times$ LNS.
	$>5,0$ la $10,0 \times$ LNS: Se oprește temporar tratamentul timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală $\leq 3,0 \times$ LNS. Dacă bilirubinemia totală $\leq 3,0 \times$ LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este $\leq 3,0 \times$ LNS după 14 zile, se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.

	>10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul până când bilirubinemia totală $\leq 3,0$ x LNS, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.
Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică)	>3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei cu o valoare de doză mai mică, până când bilirubinemia totală este $\leq 3,0$ x LNS.

Scăderea dozei poate fi luată în considerare în condițiile obținerii răspunsului la tratament și după oprirea tratamentului corticosteroid. Se recomandă o scădere a dozei cu 50% la interval de 2 (două) luni. Dacă repar semnele și simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozelor, trebuie avută în vedere creșterea dozelor.

Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă, CYP2C9/3A4

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care determină dubla blocadă a enzimelor CYP2C9 și CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% și se va administra de două ori pe zi. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 și CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici și a semnelor și simptomelor ale reacțiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

Insuficiență renală

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

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu bGcG și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi. Pacienții trebuie să fie atenți la monitorizați cu privire la siguranță și eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib.

Nu există date privind pacienții cu bGcG și boala renală în stadiu terminal (BRST).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 x LNS, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, atât timp cât există beneficiu clinic care poate fi obținut (inclusiv) prin ajustarea dozei până la doza maximă tolerată (25 mg de

două ori pe zi). Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib; celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fara a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib.
- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))
- dacă reducerea lungimii palpabile a splinei după cel puțin 3 luni de tratament cu ruxolitinib în doză optimă este < 25%, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă există o creștere cu cel puțin 50% a lungimii splinei față de cel mai bun răspuns obținut, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă apare anemie dependentă de transfuzii: cel puțin 4 unități de masă eritrocitară în 8 săptămâni, care apar la cel puțin 6 luni de la inițierea tratamentului cu ruxolitinib, se recomandă scăderea dozei de ruxolitinib

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

a) Pentru indicațiile mielofibroza primară/secundară și policitemie vera tratamentul trebuie întrerupt:

- după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerat
- definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

b) Pentru boala grea contra gazdă tratamentul trebuie întrerupt în caz de afecțiune neresponsivă sau rezistentă la tratamentul cu Ruxolitinib.

VII. Prescriptori:

Pentru indicațiile mielofibroza primară/secundară și policitemie vera inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

Pentru indicația bGcG inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitățile hematologie sau hemato-oncologie pediatrică care au în îngrijire pacienți post allotransplant de celule stem hematopoietice din centrele specializate de transplant.

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, oncolog, hemato-oncologie pediatrică după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 344, cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM

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

Indicația 1:

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

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

Indicația 2:

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu liposarcom nerezecabil cărora li s-a administrat anterior terapie pe bază de antraciclină (cu excepția cazului în care aceasta este inadecvată) pentru boală avansată sau metastatică.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Indicația 1:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții au contraindicații pentru administrarea acestor medicamente
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranță

NB. Dacă pacienții prezintă hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu eribulin

Indicația 2:

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de liposarcom de părți moi de grad înalt sau intermediar cu unul dintre următoarele subtipuri histologice:
 - Dediferențiat
 - Pleomorf
 - Mixoid/Celulă rotundă
- Boală recurentă nerezecabilă sau metastatică
- Cel puțin 2 linii anterioare de chimioterapie pentru boală avansată, dintre care una fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care este inadecvată sau contraindicată)
- Status de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Funcție hematologică, renală sau hepatică adecvată în opinia medicului oncolog curant

III. Criterii de excludere pentru ambele indicații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1,5 \times 10^9/l$ la decizia de initiere a tratamentului
- Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ la decizia de initiere a tratamentului
- Sarcina
- Neuropatie severă preexistentă
- Pacienți cu sindrom congenital QT/QTc lung; trebuie evitată utilizarea concomitentă a eribulin cu un alt medicament care prelungește intervalul QT/QTc

Contraindicații

- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea

IV. Tratament si mod de administrare

Doza recomandată

INFORMAȚII DE DOZARE (Atenție formulare confuză!)

- **Un ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.**
- **Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.**

Doza recomandată de eribulin, pentru ambele indicații, sub formă de soluție gata pentru utilizare este de 1,23 mg/m²; aceasta trebuie administrată intravenos, în decurs de 2 până la 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de 1,23 mg/m².

Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare

Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Doza NU trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5%!

Modificări ale dozei

Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea eribulin trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9/l$
- Număr de trombocite $< 75 \times 10^9/l$
- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4

Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului. *După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.*

Tabel 1- Recomandări privind reducerea dozei:

Reacții adverse după administrarea precedentă a eribulin	Doza recomandată de eribulin
Hematologice:	
NAN $< 0,5 \times 10^9/l$, care durează mai mult de 7 zile	

NAN < 1 x 10 ⁹ /l, neutropenie complicată cu febră sau infecție	0,97 mg/m ²
Număr de trombocite < 25 x 10 ⁹ /l, trombocitopenie	
Număr de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară	
Nehematologice:	
Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent	
Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus	
În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m ²	Se ia în considerare întreruperea administrării

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.

Eribulinum poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli

Pacienți cu insuficiență hepatică

Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m², administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m², administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se

recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului.

Neuropatie periferică

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

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

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau in funcție de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparținând medicului curant.

Înainte de administrarea fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.

Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar în condițiile scăderii dozei la 0,62mg/m²
- Decizia medicului
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

” 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.

- 3. TRATAMENTUL bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut**

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

- 4. Tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC) în asociere cu terapia de deprivare androgenică**

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:

A. Pentru indicația nr. 1 și nr. 2

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru 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 docetaxelul:
 - 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).

B. Pentru indicația nr. 3

- Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără caractere de celulă “în inel cu pecete” sau caractere de celulă mică
- Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerele) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine $< 1,5\text{cm}$, situate inferior de bifurcația aortică; dacă pacientul prezintă o leziune osoasă suspectă pe imagistica de screening osos, acesta este eligibil pentru tratament numai dacă a doua imagistică (CT sau IRM) infirmă prezența acesteia
- Rezistent la castrare (CPRC) și risc crescut de a dezvolta boală metastatică conform criteriilor:
 - nivel al testosteronului $< 1,7$ nmoli/litru) asociat cu progresia biochimică - adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng / ml conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020)
 - Timp de dedublare al PSA ≤ 10 luni

- Tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihietomie bilaterală (castrare medical sau chirurgicală)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Vârsta ≥ 18 ani

C. Pentru indicația nr. 4

- Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără celule "în inel cu pecete" sau caractere de celulă mică
- Boală metastatică documentată imagistic (CT, RMN și/sau scintigrafie); pacienții care prezintă doar metastaze ganglionare loco-regionale (pelvine) nu sunt eligibili
- Pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic sensibil la terapie hormonală
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

2. Criterii de excludere:

A. Pentru indicația nr. 1 și nr. 2

- 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.

B. Pentru indicația nr. 3

- Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă
- Tratament cu terapie hormonală (antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogeni) sau terapie biologică (alta decât cea pentru terapia osoasă), cu excepția

tratamentului cu agoniști/antagoniști GnRH, în ultimele 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului

- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Istoric de cancer invaziv cu altă localizare, în ultimii 3 ani, cu excepția cancerelor complet tratabile
- Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță – conform RCP (de exp. numărul absolut de neutrofile $< 1000/\mu\text{L}$)
- Boli cardiovasculare semnificative clinic:
 - Infarct miocardic și angina necontrolabilă în ultimele 6 luni
 - Insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA prezentă sau istoric de insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA cu excepția cazului în care pacientul prezintă FEVS $\geq 50\%$ la evaluarea cardiac în ultimele 3 luni înaintea inițierii tratamentului
 - Istoric de aritmii ventriculare (ex. Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară. Torsade vârfurilor)
 - Istoric de bloc atrioventricular tip Mobitz II sau bloc de gradul III fără pacemaker permanent
 - Hipotensiune cu TAsistolică < 86 mmHg; Hipertensiune necontrolabilă cu sistolica > 170 mmHg sau diastolica > 105 mmHg; Bradicardie < 45 bpm
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni

C. Pentru indicația nr. 4

- Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Pacienții care prezintă doar metastaze ganglionare loco-regionale (pelvine)
- Terapia de deprivare androgenică a fost inițiată de mai mult de 12 săptămâni – pentru boala metastatică
- Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță – conform RCP
- Boli cardiovasculare semnificative clinic
- Istoric de convulsii sau afecțiuni care cresc riscul de convulsii
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

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

Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală, indiferent de indicație
- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile
- Castrarea medicamentoasă cu analogi LHRH, indiferent de indicație, 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.

Modificarea dozelor 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 se reia 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 pot 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 – indiferent de indicație

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.”

”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 înscriși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere 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.

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

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

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

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei 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 ANMDFR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului).
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, 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 compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

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

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. 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), Hidrocortisonul (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.

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 țintite)

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

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 (Azatioprina 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 infliximab (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 sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).
- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional
- **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.
- **Upadacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

A. Tratamentul de 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, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- **Ustekinumab** – original și biosimilar

- 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 risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9 g/dl

- **Upadacitinib**

- Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
- La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
- Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
- Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală , o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
- La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
- Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
 - o cu vârsta de 65 de ani și peste;
 - o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
 - o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);
- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
- **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
 - 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 și biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.
 - **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 pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.
 - 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 scădere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și 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** (original și biosimilar) - 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 pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
- Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de-pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nota bene!

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **Upadacitinib**

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

- Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la 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. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de 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.

Evaluarea răspunsului la upadacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

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

1. Pentru boala Crohn:

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

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - o Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - o Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru 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 intoleranța 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.”

DCI IVACAFTORUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

- a. în monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg ca la adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R**.
- b. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație **R117H** a genei *CFTR* (vezi specificații în tabel 1).
- c. **în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor** pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație **F508del** la nivelul genei *CFTR*.

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea ≥ 7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârsta peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de comprimate
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceluiași cerințe de eficiență și complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV₁ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) și apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiză, în vederea aprecierii eficienței.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunțarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea, evaluarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezinta varianta poli-T (5T sau 7T dar si nu 9T) identificate in asociere cu mutatia **R117H** la adolescentii aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar daca aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau daca este evidențiată anomalia de funcție a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule

<i>Greutate</i>	<i>Doza</i>	<i>Doza zilnică totală</i>
≥ 5 kg si < 7 kg	25 mg pe cale orală o dată la 12 ore,	50 mg
≥ 7 kg si < 14 kg	50 mg pe cale orală o dată la 12 ore	100 mg
≥ 14 kg si < 25 kg	75 mg pe cale orală o dată la 12 ore	150 mg

Pacienții cu vârsta de > 6 ani și cu greutate ≥ 25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Ivacaftor în asociere: a se vedea protocolul R07AX32

Administrare:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .

Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule in plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatura având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinți.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezinta sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor- tabel 1

• Ivacaftor	• Oral	• ≥ 12 luni • Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi • Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi • Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi	• Copiii având minim 12 luni si minim 7 kg care prezinta una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu si cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală daca : Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR • Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32 • Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică • Monitorizare • Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 si 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra in maximum 1 oră. • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă , nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni).
-------------	--------	---	--

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatică	<u>Doză</u>
Ușoară (Child-Pugh Class A)	<u>Nu necesită ajustarea dozei!</u>
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg : 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 14 kg și < 25 kg: 75mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 25 kg: 150mg (tablete) x1 /zi

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg până la < 14 kg = 50 mg 14 kg până la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Creste nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus,	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente

Tacrolimus		
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină și derivați	Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFITOR (monoterapie)

La **includerea în Programul de tratament** cu IVACAFITOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**
 1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
 2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
- **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului (anexa 2) plus:**
 1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
 2. Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.
- **Luna a 6-a și a 12-a din primul an** de la inițierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - **anexa 2**.

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

Nota. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

- 1. Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- 2. Referat de justificare**, parafat și semnat de medicul specialist/primar
pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.
- 3. Consimțământul informat** al părintelui (tutorei legale) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
☐ DA ☐ NU
- 4. Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.
- 5. Buletin de testare genetică** care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;
- 6. Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
- 7. Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1
Unitatea sanitara

.....

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a
pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic- mutația	
Testul sudorii (valoare / tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	

Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor – forma farmaceutică..... doza:..... Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor

Unitatea Sanitara

.....

Tip evaluare

[] 6 luni; [] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

Nume	
------	--

Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) **	
Examen oftalmologic ***	

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual

**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

☐ ☐ Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....

doza: perioada.....

☐ ☐ Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic curant :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR-monoterapie

Subsemnatul(a), cu
CI/BI

..... pacient /părinte/tutore legal al copilului
..... cu CNP
..... diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o mutație (*G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H* - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către
..... privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg, 75 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor în monoterapie se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanată, suprainfecții bacteriene.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnit, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor.
- Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastită), durere sau inflamație la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.
- Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol, Voriconazol,	Tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină, Eritromicină	Tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,	
Parafină și derivați	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza

chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:"

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI
IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM**

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 59,5 mg, 75 mg sau 150 mg la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 2 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența mutației
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 2 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză(componenta ivacaftor)

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
- ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
- ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***
- ***Absența eficienței***

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată :

- Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
 - creșterea FEV₁ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
 - Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
 - Îmbunătățirea BMI
- ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul

intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Forma de prezentare

Kaftrio 60 mg/40/ mg /80 mg granule -plicuri

Kaftrio 75 mg /50mg /100 mg granule -plicuri

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate în criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

Varsta	Doza de dimineata	Doza de seara
2-6 ani, <14 kg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 59,5 mg
2-6 ani ≥ 14 kg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg
6 ani și < 12 ani cu G < 30 kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg
6 ani și < 12 ani cu G ≥ 30 kg	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg
≥12 ani	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg

Administrare:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare. Plicurile se dizolva în alimente semisolide sau lichide (piure de fructe, iaurt, lapte, budinca), la temperatura camerei , condiție în care amestecul este stabil 1 ora.

Doza de dimineată și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineată sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineată omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineată programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineată programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineată și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii .

Contraindicații: IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Atenționări și precauții speciale:

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A				
Inhibitori moderați ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*
Doza de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA
	1 plic IVA/TEZ/ELX	1 plic IVA	1 plic IVA/TEZ/ELX	1 plic IVA
Doza de seară ^	Nici o doză			
* Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative. ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată.				
Inhibitori puternici ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua2	Ziua3	Ziua 4#
Doza de dimineată	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nici o doză	Nici o doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
	1 plic IVA/TEZ/ELX de 2 ori pe săptămână la interval de 3-4 zile			
Doza de seară^	Nici o doză			
# Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată.				

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kafrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kafrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineața	Nicio ajustare a dozei -două comprimate de IVA/TEZ/ELX -un plic IVA/TEZ/ELX	Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de	Nu trebuie utilizat

		IVA/TEZ/ELX	
		Ziua 1-3 – 1plic IVA/TEZ/ELX Ziua 4- nu se administrează Ziua 5-6- 1plic IVA/TEZ/ELX Ziua 7- nu se administrează	
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat / 1 plic de IVA)	Nici un comprimat / plic de IVA	Nu trebuie utilizat
* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.			

Insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină	Cresc nivelul plasmatic	Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări tabel 2
Fluconazol, eritromicină	Creste nivelul plasmatic	Inhibitori moderați ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină și derivați	crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. În ceea ce privește alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

Poate produce amețeală, deci este necesară prudența în timpul condusului.

Tabelul 5. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie*	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, amețeală*	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*	frecvente
	Respirație șuierătoare*	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută*	frecvente
	Leziune hepatică‡	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale‡	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamația sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	frecvente
	Tensiune arterială crescută*	mai puțin frecvente
*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. ‡Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.		

6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX se va completa Fișa de evaluare clinică inițială (anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX:

- Inițierea tratamentului (anexa 1)
- Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului (anexa 2), datele fiind completate conform planului de monitorizare
- Luna a 12 -1 și ulterior anual (anexa 3)
- Evaluarea compliancei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu **IVA/TEZ/ELX** va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
☐DA ☐NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză și indicația de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

Anexa 1

Unitatea sanitară

.....
Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic- mutații	

Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații), declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii valoare/tip aparat	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
hemogramă	
CK	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie /data	
FVC	
FEV1	
Examen oftalmologic *	

*la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

SE RECOMANDĂ:

IVA/TEZ/ELX (KAFTRIO)

Doza:.....

Perioada.....

+ IVACAFITOR

Doza:

Perioada:

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[] 1 luni; [] 3 luni; [] 6 luni; [] 9 luni;

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	

Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie ^a	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale **	
Examen oftalmologic ***	
Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă	

^aDacă FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni și la 12 luni

* anual

**la 12 luni de la inițiere și ulterior anual

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ:

☐ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor

doza: perioada.....

☐ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic : Semnătură, parafă:

Data completării fișei:

Anexa 3

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu

IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[]12 luni de la inițiere/ []anual

Anul inițierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	

- ivacaftor (ivacaftorum) 75mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de granule

Kaftrio se utilizează în asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 2 ani și peste care au mutația descrisă anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețală, durere orofaringiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor, hipoglicemie, durere abdominală în etajul superior, flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol, Voriconazol,	Tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină, Eritromicină	Tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,	
Warfarină și derivați	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influențează eficiența Kaftrio și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a mă exclude /de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kaftrio.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Kaftrio.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta /mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

Dupa initierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant

Semnătură

Data”

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[] 1 luni; [] 3 luni; [] 6 luni; [] 9 luni;

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	

Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie ^a	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale **	
Examen oftalmologic ***	
Evenimente adverse, efecte secundare , întrerupere tratament – motiv, perioadă	

^aDacă FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni și la 12 luni

* anual

**la 12 luni de la inițiere și ulterior anual

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ:

☐ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor

doza:

perioada.....

☐ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic :

Data completării fișei:

Semnătură, parafă:

Anexa 3

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu

IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[] 12 luni de la inițiere/ [] anual

Anul inițierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbarilor pulmonare	
Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale	
Examen oftalmologic	
Evenimente adverse, efecte secundare , întrerupere tratament – motiv, perioadă	

SE RECOMANDĂ:

☐ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**, doza:
perioada..... + IVACAFITOR doza..... perioada.....

☐ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+IVACAFITOR**

Medic :

Semnătură, parafa

Data :

Anexa 4

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX

Subsemnatul(a)

....., cu
CI/BI.....pacient /părinte/tutore legal al copilului.....
cu CNPdiagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 (minim)
am fost informat de către privind tratamentul medical
al bolii cu **IVA/TEZ/ELX în asociere cu Ivacaftor.**

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active

- ivacaftor (ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor (tezacaftorum) 25 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 50 mg comprimate filmate sau
- ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate

Kaftrio se utilizează în asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 6 ani și peste care au mutația descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețală, durere orofaringiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor, hipoglicemie, durere abdominală în etajul superior, flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicație	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol, Voriconazol,	Tratamentul infecțiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	Tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,	
Warfarină și derivați	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influențează eficiența Kaftrio și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a mă exclude /de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kafrio.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Kafrio.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta /mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

Dupa initierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant

Semnătură

Data”