



# MONITORUL OFICIAL

## AL

# ROMÂNIEI

Anul 185 (XXIX) — Nr. 409 bis

PARTEA I  
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Miercuri, 31 mai 2017

### SUMAR

#### Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 618/405/2017 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 .....	3-148
--	-------

# ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
Nr. 618 din 29 mai 2017

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
Nr. 405 din 30 mai 2017

## ORDIN

### privind modificarea și completarea anexei nr. 1

**la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008\*)**

Văzând Referatul de aprobare nr. FB 5.083/2017 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 848 din 30 mai 2017 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, și art. 4 alin. (3<sup>1</sup>) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

**Art. I.** — Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de

sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

Ministrul sănătății,  
**Florian-Dorel Bodog**

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
**Marian Burcea**

\*) Ordinul nr. 618/405/2017 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 409 din 31 mai 2017 și este reprodus și în acest număr bis.

## ANEXA

**MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI**

**la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008**

- 1. După poziția 237 se introduc două noi poziții, pozițiile 238 și 239 cu următorul cuprins:**

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1	238	A16AB10	DCI VELAGLUCERASE ALFA
1	239	M09AX03	DCI ATALUREN

**2.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 62 cod (H005E): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM se modifică și va avea următorul cuprins:

**” DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC IN ACROMEGALIE SI GIGANTISM**

**I. Criterii de diagnostic:**

- examen clinic endocrinologic: manifestari clinice tipice de acromegalie si/ sau afectiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arteriala, diabet zaharat, sindrom de apnee in somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
- determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinari la interval de 4 ore (la pacientii diabetici)
- determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.
- imagistica – ideal rezonanța magnetică nucleară (RMN), sau tomografie computerizată (CT) hipofizara, sau de regiunea suspectată de tumoră secretanta de GH/ GHRH, preferabil cu substanta de contrast.
- Examen histopatologic ± imunohistochimie.

**Diagnosticul pozitiv** de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârsta și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

***Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârsta și sex.***

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

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

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

## **II. Tratament**

### **Obiective:**

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

### **Metode terapeutice:**

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

#### **1. Chirurgia hipofizara transsfenoidală** este tratamentul de elecție pentru:

- microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasa), cu diametrul maxim sub 2 cm
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul tumorilor de peste 2 cm, inclusiv celor cu extensie paraselara, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizara reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidala poate fi repetata la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea campului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severa cu insuficienta cardiaca, boala respiratorie severă sau alte afectiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontala este foarte rar indicata.

## **2. Tratamentul medicamentos reprezinta prima sau a doua linie de interventie terapeutica:**

a) **Agonistii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicati:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH și IGF-1 modest crescute
- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și Pegvisomant sau Pegvisomant in doza maximala
- doza de Cabergolina recomandata: 2-4 mg/saptamana.

Există dovezi ca tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Desi la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomanda ca pacienții care primesc Cabergolina pe o perioada mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid)- se leaga de receptorii de somatostatin, avand efect antisecretor pentru GH si de reducere a volumului tumoral. Octreotidul si Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei si al scaderii hipersecretiei de GH.

Efecte adverse: abdominale in primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și namol biliar, dar rar se produce colecistită. Scaderea secretiei de insulina cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienti. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generatia a II-a (Pasireotid), modificarile metabolismului glucidic sunt mai frecvente si mai severe.

c) **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** – este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF-I sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolina.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (<2 % din pacienți).

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

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

## PROTOCOL DE TRATAMENT

### Indicații:

- În **microadenoamele hipofizare (<10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10-20 mm**, chirurgia de preferat transsfenoidală este tratamentul primar.

În cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se poate opta pentru administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată); radioterapie sau reintervenția chirurgicală.

În **tumorile hipofizare mari (20 mm sau mai mare)**, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Dacă răspunsul este parțial după 3 luni de doză maximă de analog de somatostatină și Cabergolina, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale, inclusiv în cazul tumorilor cu extensie în sinusul cavernos.

Daca medicatia si chirurgia nu normalizeaza productia de GH si/sau IGF1, se adauga radioterapia.

- In cazul tumorilor cu **sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizara (care necesita decompresie) sau hipertensiune intracraniana**, chirurgia se practica cu prioritate.
- Indiferent de marimea tumorii in caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienta cardiaca cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

### III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

#### 1. Categoriile de pacienti eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situatii:

A. Pacienti cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie in sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determina efect de compresie pe chiasma optica, sau cei cu contraindicatie chirurgicala

B. Postoperator, in conditiile mentinerii criteriilor de acromegalie activa, indiferent de marimea tumorii restante.

C. Pacienti operati si iradiati, nevindecati dupa dubla terapie

D. Postiradiere, in primii 10 ani dupa radioterapie in conditii de contraindicatie chirurgicala motivata medical si specificata in dosarul medical al pacientului/ foaia de observatie. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina in situatia mentinerii contraindicatiei pentru interventia chirurgicala, contraindicatie motivata medical in dosarul medical al pacientului/ foaia de observatie.

Pacientii care au depasit 10 ani de la ultima iradiere hipofizara vor fi reevaluatii in vederea terapiei chirurgicale, iar in cazul mentinerii contraindicatiei chirurgicale vor ramane eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatina.

E. Pacientii cu contraindicatie chirurgicala motivata medical si specificata in dosarul medical al pacientului/ foaia de observatie.

F.\* La pacientii sub 18 ani indicatia, schema de tratament si posologia vor fi individualizate.

\* Cazurile vor fi supuse discutiei in consiliile medicale din centrele universitare in care se face evaluarea, diagnosticarea si recomandarea terapiei (opinia comisiei de experti)

## 2. Evaluari pentru initierea tratamentului

### Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinica universitara.

#### 2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru initierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

a. Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză \_ TOTG (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 1 ng/ml în cursul TOTG, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore  $\geq 2.5$  ng/ml confirmă acromegalia activă.

c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, **în prezența tabloului clinic sugestiv**, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

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

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

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

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinite prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

**2.2. Evaluări complementare** (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina



- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de varsta fertila) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la barbati).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

### **2.3. Evaluari suplimentare** pentru depistarea eventualelor complicatii:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie – criterii *pentru complicațiile cardiovasculare*
- *Colonoscopie*- criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potential malign
- Polisomnografie– criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiana

## **IV. DOZE**

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

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Pentru ***Lanreotidum*** PR: se recomanda începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Daca evaluarea efectuată după 3 luni indica un control terapeutic optim se poate inlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În conditii de eficienta scazuta la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va creste doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

### ***OCTREOTID (Octreotidum LAR)***

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomanda inceperea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 saptamani (28 zile), timp de 3 luni. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28

zile. Pentru pacientii insuficient controlati cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate creste la 40 mg/28 zile.

Pentru pacientii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentratii de GH sub 1ng/l si cu niveluri scazute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (in cazul octreotidum LAR) sau se poate creste intervalul de administrare (in cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

### ***PASIREOTID (Pasireotid LAR)***

Administrarea se va face in ambulator sau spitalizare de zi (la initiere), in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomanda inceperea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 saptamani pentru pacientii la care nivelurile hormonului de crestere (GH) și/sau factorului de crestere de tip insulenic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

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

## **V. MONITORIZAREA ACROMEGALILOR IN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA**

**Monitorizarea va fi efectuata de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinica universitara.**

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

În primul an de tratament: din 3 in 3 luni pana la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optima, apoi evaluari anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH in cadrul TOTG, IGF1 seric, glicemie a jeun si hemoglobina glicozilată (la pacientii diabetici)

- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) – în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizara determina compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curențe ;
- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolina cel puțin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere, la pacienții cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatine va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

## **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

### A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1ng/ml
- IGF1 normal pentru vârsta și sex

### B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar redus cu  $\geq 50\%$  din valoarea inițială

### 3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- Media GH seric bazal peste 2,5 ng/ml, a cărei valoare nu s-a redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu  $\geq 50\%$  din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

## **VI. ALGORITM TERAPEUTIC**

A. Se recomanda tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistenta dupa tratamentul chirurgical sau preoperator la pacienții cu dimensiuni ale adenomului  $\geq 20$  mm sau pacienții cu contraindicații operatorii.

La pacientii cu cresteri moderate ale IGF1 si semne si simptome moderate determinate de excesul de GH se poate incerca monoterapia cu agonisti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament initial adjuvant.

La pacientii cu boala moderat severa si niveluri crescute de IGF1 se recomanda initierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomanda initierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 saptamani.

B. Daca dupa primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatin raspunsul este partial, se vor administra doze mai mari: Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 saptamani, respectiv Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, la care se poate asocia Cabergolina in doza de 2- 4 mg/ saptamana. Pentru Octreotidum LAR, dupa 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, daca raspunsul este partial, se poate creste doza la 40 mg la 28 zile.

C. Daca sunt indeplinite criteriile de eficienta terapeutica optima, pacientul va continua cu aceeasi doza pana la 3 ani. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficientei si sigurantei tratamentului.

D. Daca dupa cel putin 3 luni de doza maxima de tratament cu analog de somatostatina de generatia I nu sunt indeplinite criteriile de **eficienta terapeutica optima**, medicul curant are posibilitatea de a schimba analogul de somatostatin de generatia I in doza maxima sau de a initia terapie cu analogul de somatostatin de generatia II-a - Pasireotide LAR in doza de 40mg la fiecare 4 saptamani, in functie de profilul clinic si paraclinic al pacientului. Daca raspunsul obtinut dupa 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40mg/ 4 saptamani este sub-optimal (clinic si paraclinic), se va recomanda cresterea dozei de Pasireotide LAR la 60mg la fiecare 4 saptamani.

E. In cazul pacientilor cu raspuns partial la terapia adecvata cu analogi de somatostatina in doza maxima, se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatina (Octreotidum LAR doza de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant in doza de 40 mg/saptamana cu posibilitate de crestere pana la 80 mg/ saptamana, cu sau fără asociere de Cabergolina in doza de 2-4 mg/saptamana.

F. In cazul pacientilor necontrolati prin terapia adecvata cu analogi de somatostatina in doza maxima se poate opta pentru monoterapie alternativa: tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanti de receptor al GH: Pegvisomant).

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

Dacă medicul evaluator constată aparitia unor reactii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatina sau lipsa de compliantă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide intreruperea terapiei.

Dupa 3 ani de tratament fara intrerupere, in cazul pacientilor cu control terapeutic optim, medicatia cu analog de somatostatin va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluarile initiale (GH va fi masurat in cursul probei de toleranta orala la glucoza sau media GH bazal)

In cazul pacientilor cu raspuns partial si al pacientilor cu raspuns optim dar cu istoric si investigatii imagistice hipofizare care sustin improbabilitatea vindecarii bolii (absenta tratamentului chirurgical/ radiochirurgical/ radioterapie), medicatia cu analog de somatostatin nu va fi intrerupta.

Pacientii la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost initiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru  $\geq 2$  cm) pierd indicatia de tratament medicamentos atunci cand tumora a scazut sub 2 cm, capatand indicatie chirurgicala.

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

- Pacientii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optima nici dupa 3 luni de tratament cu doza maxima (in conditiile in care cresterea dozelor de analogi de somatostatin s-a facut conform protocolului). Acestia trebuie sa beneficieze de o metoda terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienti cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatina in asociere cu Cabergolina 2-4 mg/săptămâna, (minim 3 luni doza maxima) cu eficienta partiala (raspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, in caz de contraindicații operatorii,

tratament asociat analog de somatostatin din generația Ia în doza maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolina sau radioterapie hipofizara.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- *Complianța scăzută la tratament și monitorizare*

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

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/ neoperați dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluși protocol).
2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

## **VIII. DOZE PEGVISOMANT**

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 20 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5-10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

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

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se indică asocierea cu Cabergolina în doza de 2-4 mg/sapt.

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

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

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

- a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5-10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinari ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni :

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizara, pentru supravegherea volumului tumoral in primul an de tratament, apoi anual;

. b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) – criteriu de eficienta

. c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, in plus fata de investigatiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficientei hipofizare: LH si FSH seric, cortizol, TSH si T4 liber, testosteron / estradiol la pacientii iradiati.

b) Consult cardiologic clinic, EKG, optional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. Dupa 5 ani de tratament fara intrerupere, in cazul pacientilor cu control terapeutic optim, medicatia cu Pegvisomant va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active.

E. daca nu se obtine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat in monoterapie sau terapie asociata cu analogi de somatostatina și Cabergolina), se poate opta pentru :

- terapie cu Pasireotide LAR in doza de 40mg la fiecare 4 saptamani, cu posibilitatea de escaladare a dozei pana la 60mg/ 4 saptamani in cazul controlului sub-optimal (in cazul in care analogul de somatostatina de generatia a II-a nu a fost utilizat anterior).

SI/ SAU

- reinterventie chirurgicala

SI/ SAU

- iradiere hipofizara

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

1. Cresterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel initial+/- aparitia complicatiilor oftalmologice/neurologice

2. Cresterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maxima a normalului

3. Lipsa de complianta a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului.

**XI. PRESCRIPTORI:** Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.”

**3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 81 cod (L002G): DCI TRATAMENT IMUNOMODULATOR – SCLEROZA MULTIPLĂ se modifică și va avea următorul cuprins:**

**”DCI: TRATAMENT IMUNOMODULATOR – SCLEROZA MULTIPLĂ**

Scleroza multipla reprezinta cea mai invalidanta boala a adultului tanar, afectand un numar important de pacienti la varsta de maxima activitate socio-profesionala, avand deci implicatii socio-economice semnificative dar si **determinand** o alterare severa a calitatii vietii acestor pacienti. Singurul **tratament modificador al evolutiei bolii** eficient deocamdata aprobat la pacientii diagnosticati cu scleroza multipla, pe plan intern si international, este cel imunomodulator, pentru: sindromul clinic izolat ( CIS ), forma cu recurente si remisiuni si in stadiile initiale ale formei secundar progresive, precum si pentru recurente care pot sa apara in formele progresive de boala. Acest tip de tratament este unul de preventie secundara a invalidarii severe (fizice si mentale) la pacientii cu scleroza multipla intrucat in aceasta afectiune nu se cunoaste in prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienta au evidentiat in mod clar faptul ca daca tratamentul imunomodulator este introdus cat mai aproape de momentul debutului clinic, de preferat in stadiul de “sindrom clinic izolat” (CIS) (cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atat pentru forma cu administrare i.m., cat si s.c. - si pentru glatiramer acetat), **cheltuielile directe** dar mai ales **cheltuielile indirecte** (in primul rand cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evolutiei bolii) sunt **semnificativ mai mici** decat daca tratamentul se initiaza in formele mai avansate de boala.

**Criteriile de includere a pacientilor cu scleroza multipla in tratamentul imunomodulator**

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor Mc Donald **2010**), forma recurent-remisivă sau formă secundar progresivă
- Sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

**Criterii de excludere a pacientilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:**

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM forma primar-progresivă
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă<sup>(1)</sup>
  - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiența renală severă, **alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV**
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice<sup>(2)</sup>:
  - sarcina în evoluție
  - alaptarea
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS  $\geq$  8)
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul



- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală

(1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat sau teriflunomida, sau natalizumab

(2) În situații speciale, în care se considera că beneficiul pentru mama depășește riscul pentru fat sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg ar putea fi administrat pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală

### **Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamentele de linia I : Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. ( *cele două forme de interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacocinetice* ), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat, **Teriflunomidum, sau în situații particulare** ( forme de boală foarte active sf. criteriilor clinice și IRM ) **Natalizumab.**

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

**La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.**

### **Întreruperea temporară a tratamentului**

**În condițiile unei sarcini programate, este necesară întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacocineticii fiecărei molecule.**

**Interferonul beta ( toate formele ) și glatiramerul acetat (GA), pot fi administrate până înainte cu câteva săptămâni de momentul concepției sau în unele cazuri chiar până în momentul concepției;**

**Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu teriflunomidum este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramina sau carbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție ( v. protocolul specific, elaborat de către Comisia consultativă de Neurologie a Ministerului Sănătății ).**

**În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.**

**Eșecul tratamentului imunomodulator constă în:**

- pacientul continuă să aibă aceeași frecvență a recăderilor, ca înainte de inițierea terapiei actuale;
- persistența activității bolii pe imagistica IRM;
- agravare a dizabilității produse de boală sau a activității bolii (clinic și/ sau imagistic – IRM) sub tratament;

- **agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate**
- **progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la nici o medicație imunomodulatoare**
- reacții adverse severe

**În caz de eșec a tratamentului imunomodulator se iau în considerare:**

- întreruperea tratamentului imunomodulator
- schimbarea medicamentului imunomodulator
- schimbarea cu un medicament de linia a II-a (natalizumab – *în condițiile listei de medicamente aprobate în prezent în România, deoarece pe plan internațional sunt aprobate și alte medicamente*) în următoarele situații:
  - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă într-un an
  - boala are o progresie continuă sub tratament de linia I
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

**Clase de medicamente**

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

**Indicații la inițierea terapiei:**

- formele de *scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni* cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2010)
- formele de *scleroză multiplă secundară progresivă* cu scor EDSS de până la 6.5

**Doze și mod de administrare:** 8 milioane UI/doză, 1 dată la 2 zile, subcutanat

**Interferon beta 1a cu administrare intramusculară**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- formele de *scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni* cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2010)

**Doze și mod de administrare:** 30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

**Observatii:** prezinta uneori avantajul unei mai bune compliante datorita frecventei mai rare de administrare, ceea ce il recomanda in special in formele de inceput ale bolii la pacientii foarte tineri.

### **Interferon beta 1a cu administrare subcutanata**

#### **Indicatii la initierea terapiei:**

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat dupa primul puseu clinic de boala*
- *recaderile suprapuse uneia dintre formele cu evolutie progresiva*

#### **Doze si mod de administrare:**

- 44 micrograme/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat.
- la pacientii intre 12 si 18 ani, se va administra doar in doza de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe saptamana

### **Glatiramer acetat**

#### **Indicatii la initierea terapiei:**

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat*

**Doze si mod de administrare** (cu aceleasi indicatii pentru ambele forme, in functie de preferinta si toleranta pacientului):

- 20 mg/doza, o data pe zi, subcutanat
- **40 mg/doza, cu administrare s.c. 3 doze/saptamana. Ambele doze sunt utile deoarece unii pacienti preferă doza de 20mg datorită efectelor adverse mai reduse , în timp de doza de 40mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.**

#### **Observatii:**

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat si pentru pacientii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia incepe sa scada din diferite motive biologice si medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferential la pacientii la care exista semne clinice si imagistice de pierdere axonala si atrofie cerebrala secundara deoarece unele studii arata posibile efecte neuroprotectoare.

### **Teriflunomidum**

**Indicatii la initierea terapiei:** scleroză multiplă recurent-remisivă **cu scor EDSS la initierea**

**tratamentului intre 0-5,5**

**Doza si mod de administrare:** 14 mg/doza, o data pe zi, oral

#### **Observatii:**

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de

glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum

- Precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum (Aubagio), datorita timpului de injumatatire plasmatica prelungit al natalizumabului

**Inainte de inceperea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate urmatoarele:**

- Tensiunea arteriala, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completa - inclusiv numaratoarea diferentiata a leucocitelor si numarului de trombocite

**In timpul tratamentului cu teriflunomida trebuie monitorizate urmatoarele:**

- Tensiunea arteriala, ALT, GPT; hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor si simptomelor (ex. de infectii) din timpul tratamentului

**Pentru procedura de eliminare accelerata :**

- se administreaza colestiramina 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramina 4 g de trei ori pe zi, in cazul in care colestiramina in doza de 8 g nu este bine tolerata
- alternativ se administreaza pulbere de carbune activat 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile
- se vor verifica concentratiile plasmatiche prin doua determinari repetate , la interval de 14 zile si se va respecta un interval de minim 1,5 luni intre prima concentratie plasmatica mai mica de 0,02 mg/l si momentul concepiei

## **Natalizumab**

**Indicatii la initierea terapiei:**

- medicament de **linia a II-a** pentru cazurile foarte active de SM cu recaderi si remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfactor activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) *si nu* la scorul EDSS.
- **poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima linie in formele recurrent remisive cu evolutie rapida (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).**

**Doze si mod de administrare:** 300 mg/doza, o administrare la 4 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora

**Observatii:**

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive la initierea tratamentului

- monitorizarea clinica, biologica și imagistica pe intreaga durata a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun intreruperea imediata a tratamentului:
  - leucoencefalopatie multifocală progresivă
  - infecții în special cu germeni condiționat patogeni
  - insuficiență hepatică
  - reacții de hipersensibilitate

**IV. Prescriptori:** medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului national al bolilor neurologice-scleroza multipla”

**4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 84 cod (L008C): DCI IMATINIBUM se modifică și va avea următorul cuprins:**

”DCI: IMATINIBUM

**A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE**

**I. Indicații**

1. Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu Kit (CD 117) pozitiv.
2. Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc semnificativ (risc mare sau intermediar) de recidivă în urma rezecției tumorilor GIST cu Kit (CD117) pozitiv. Pacienților cu risc mic sau foarte mic de recidivă nu trebuie să li se administreze tratament adjuvant.
3. Tratamentul pacienților adulți cu Dermatofibrosarcom Protuberans (PDFS) inoperabile și pacienților adulți cu PDFS recidivante și/sau metastatice, care nu sunt eligibili pentru tratamentul chirurgical.

**II. Criterii de includere**

- Boala extinsă (avansată loco-regional sau metastatică)
- Boala localizată (operabilă)
- Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD117+) pozitive
- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut sau intermediar de recidivă/metastazare
  - Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extra-gastrică, marginile chirurgicale microscopic pozitive sau ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Vârsta peste 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
  - Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm<sup>3</sup>, N > 1500/mm<sup>3</sup>, Tr > 100000/mm<sup>3</sup>
  - Probe hepatice: bilirubina totală < 1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT și ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice
  - Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de

creatinină serică)

### III. Criterii de excludere:

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă
- Necomplianța pacientului

### IV. Modalitatea de administrare:

Doza zilnică recomandată: 400 mg.

În cazuri refractare, doza de Imatinib poate fi crescută la 800 mg sau se va trece la terapie cu sunitinib.

Pentru dermatofibrosarcom protuberans doza recomandată de Imatinib este de 800 mg pe zi (în două prize de 400 mg).

În studiile clinice efectuate la pacienții cu GIST sau dermatofibrosarcom protuberans, recidivate și / sau metastatice tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Pentru tratamentul adjuvant al cazurilor de GIST operate cu risc de recidiva, durata tratamentului cu Imatinib este de 36 luni.

### V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporară/definitivă la latitudinea medicului curant):

- reacție adversă non-hematologică severă
- deces

### VI. Monitorizarea răspunsului la tratament:

Evaluarea eficacității va fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se evidențiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienți se pot observa doar modificări ale densității tumorale evidențiate prin tomografie computerizată (TC), sau aceste modificări pot preceda o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât și densitatea tumorală evidențiate prin TC, sau modificările persistente, evidențiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral și poate fi utilă în cazurile incerte.

- Monitorizarea nivelului de TSH la pacienții cu tireiectomie și tratament de substituție hormonal
- funcția hepatică (transaminazele, bilirubina și fosfataza alcalină) trebuie monitorizată periodic
- hemograma completă trebuie efectuată periodic

### VII. Reluare tratament (condiții): N/A

### VIII. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza

mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

**IX. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **B. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE**

### **Indicatii:**

1. Leucemia mieloida cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R $\alpha$

### **Criterii de includere:**

#### **A. La pacienții adulți:**

1. LMC Ph1+ - fază cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - fază accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - fază blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R $\alpha$

#### **B. La pacienții copii și adolescenți:**

1. LMC Ph1+ - fază cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - fază accelerată
3. LMC Ph1+ - fază blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

### **Modalități de prescriere:**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomandă continuarea terapiei cu același tip de medicament

generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

- pentru pacienții adulți la care tratamentul a fost inițiat și continuat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

## **Tratament:**

### **A. Doze:**

#### **1. Pacienți adulți:**

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată și criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)- 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

\*modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

#### **2. copii și adolescenți:**

- LMC faza cronică și faze avansate – doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 600 mg);

**B. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

### **C. Ajustări sau modificări ale dozei:**

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
  - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
  - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
  - **Toxicitate hepatică:**
    - când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3 \times$  limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5 \times$  LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5 \times$  LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5 \times$  LSSVN.
    - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

## **Monitorizarea tratamentului :**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.



- în cazul pacienților cu insuficiența hepatică (usoară, moderată sau severă) sau cu insuficiența renală se administrează doza minimă = 400mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înainte începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B – risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R $\alpha$

#### **Intreruperea tratamentului:**

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranță la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

**5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM se modifică și va avea următorul cuprins:**

#### **”DCI: BORTEZOMIBUM**

##### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Mielomul Multiplu (MM)

##### **II. CRITERII DE INCLUDERE** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca **monoterapie sau în combinații terapeutice**, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții **aduți** cu **mielom multiplu progresiv** la care s-a administrat **anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant** de celule stem hematopoietice **sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.**
- indicat în **combinație cu melfalan și prednison** sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții **aduți** cu **mielom multiplu netratați anterior**, care **nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice.
- indicat în **combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN** pentru **inițierea tratamentului** pacienților **aduți** cu **mielom multiplu netratați anterior**, care sunt **eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice.

##### **III, TRATAMENT** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

**MIELOM MULTIPLU PROGRESIV** (pacienți tratați cu **cel puțin o terapie anterioară**):

- Doza de bortezomib recomandată este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** de suprafață corporală în 4-6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numarul total al administrărilor să nu depășească 40.

**MIELOM MULTIPLU** (pacienți **netratați anterior**)

- **pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice:
  - o Doza de bortezomib recomandată este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** de suprafață corporală în 4-6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
  - o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
  - o Numarul total al administrărilor să nu depășească 40.
- **pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)
  - o Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
  - o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
  - o Pot fi administrate **până la 4-6 cicluri** din acest tratament asociat.

**I. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (International Myeloma Working Group).  
Parametrii urmăriti sunt (adaptat fiecărei situații în parte):
  - o nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeza cu imunofixare),
  - o serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
  - o leziunile osoase prin imagistica,
  - o determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
  - o plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
  - o cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare și / sau imunohistochimie.

Subcategorie de raspuns	Criterii de raspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 <sup>-5</sup>

CR imunofenotipic	CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si $\leq 5\%$ PC in MO
VGPR	Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de <b>proteina M</b> plus <b>Proteina M</b> urinara < 100mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la <200 mg in 24 ore. Daca <b>proteina M</b> serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca <b>proteina M</b> serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ . Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

- PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

## II. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- **Hipersensibilitatii** la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul **insuficienței hepatice severe**.

## III. REACTII ADVERSE

- **Infectii și infestări:**
  - o foarte frecvente: herpes zoster,
  - o frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- **Tulburări hematologice și limfatice:**
  - o foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
  - o frecvente: leucopenie, limfopenie.
- **Tulburări ale sistemului nervos:**
  - o foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
  - o frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.

- **Tulburări gastro-intestinale:**
  - o foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
  - o frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**
  - o foarte frecvente: erupții cutanate,
  - o frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

#### IV. **CO-MORBIDITATI**

- Pacientii cu MM au patologia asociata caracteristica virstnicului, comorbiditatile fiind date de afectarea cardio-vasculara, cerebro-vasculara, diabet, afectare renala sau hepatica, pulmonara sau gastro-intestinala

**Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt** la apariția oricărui **efect toxic non-hematologic de Gradul 3** sau **hematologic de Gradul 4**, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reinițiat.

#### V. **PRESCRIPTORI:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicala, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.”

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 87 cod (L014C): DCI RITUXIMABUM se modifică și va avea următorul cuprins:

#### „DCI: RITUXIMABUM

##### I. **Indicatii:**

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatica cronica CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)

##### II. **Criterii de includere:**

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+, in asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like**.
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
  - netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
  - chimiorezistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
  - care a recidivat  $\geq 2$  ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+ netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie,
4. **Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)**

**5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):**

- a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
- b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

**III. Criterii de excludere:**

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ activa
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

**IV. Metode de diagnostic:**

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.

\* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau **imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.**

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza **serica, functia renala, functia hepatica**
- **examenale imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- Testele citogenetice si de biologie moleculara aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- Testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluati si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

**V. Tratament :**

A. LMNH: asociat cu chimioterapie:

- a.  $375 \text{ mg/m}^2$  – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
- b.  $375 \text{ mg/m}^2$  – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

- B. LMNH: monoterapie – 375 mg/m<sup>2</sup>/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani
- C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu urmat de 500 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
- D. LMNH - Tratament de mentinere:
  - a. 375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
  - b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

#### **VI. Monitorizarea tratamentului :**

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

#### **VII. Intreruperea tratamentului:**

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabila
- c. reactivare hepatita B
- d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progresive
- e. infectii severe, active.

**VIII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.”

### **7. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 89, cod (L016C): DCI INTERFERON ALFA 2B se modifică și va avea următorul cuprins:**

**”DCI: INTERFERON ALFA 2B**

#### **A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemie cu celule păroase

#### **I. CRITERII DE INCLUDERE:**

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

**II. TRATAMENT** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- **Doza recomandată** este de **2 milioane UI/m<sup>2</sup>**, administrată **subcutanat, de trei ori pe săptămână** (o dată la două zile), **atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei.**
- La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, **normalizarea uneia sau mai multor variabile** hematologice **apare** într-o perioadă de **una până la două luni** de tratament cu Interferon alfa 2b.
- **Ameliorarea celor trei variabile hematologice** (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) poate necesita **șase luni sau mai mult.**
- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

**III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control **periodic al vederii**, monitorizarea **nivelului lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografiile pulmonare.**
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - o Intrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
    - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
    - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se intrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**
  - **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi

## **B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Leucemie mieloidă cronică

### **I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Leucemie mieloidă cronică: **monoterapie**: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocare bcr/abl pozitivă.

### **II. TRATAMENT** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- **Doza recomandată** de Interferon alfa 2b este de **4 până la 5 milioane UI/m<sup>2</sup>**, administrate **zilnic, subcutanat**.
- S-a demonstrat că **unii pacienți obțin un beneficiu** în urma tratamentului cu Interferon alfa 2b, **5 milioane UI/m<sup>2</sup>**, administrat **zilnic, subcutanat, în asocieră cu citarabina (Ara-C), 20 mg/m<sup>2</sup>, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg)**.
- Când numărul de celule sanguine albe este sub control, **pentru a menține remisia** hematologică trebuie să se administreze **doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b** (4 -5 milioane UI/m<sup>2</sup> și zi).

### **III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control periodic al **vederii**, monitorizarea nivelului **lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografiile pulmonare**.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

### **IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - o Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC**: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
    - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
    - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**



- **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
- **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

#### **Non-responder:**

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie **întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă** din punct de vedere clinic.

#### **V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (daca este cazul)

#### **C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Limfom folicular

#### **I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Tratamentul **limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducție**, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.
- **Încărcătura tumorală mare** este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici:
  - masă tumorală mare (> 7 cm),
  - apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
  - simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
  - splenomegalie depășind zona ombilicului,
  - obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
  - afectare orbitală sau epidurală,
  - efuziune seroasă sau leucemie.

#### **II. TRATAMENT** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa-2b poate fi administrat **subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie**, în doză de **5 milioane UI, de trei ori pe săptămână** (o dată la două zile), timp **de 18 luni**.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP.

#### **III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Functia hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control periodic al **vederii**, monitorizarea nivelului **lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografiile pulmonare**.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

#### **IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - o Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
    - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
    - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**
  - **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

#### **V. bPRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

#### **D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Mielom multiplu

##### **I. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- Ca **terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă** (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, **reinducție** și sau **postautotransplant de celule stem hematopoietice**.

##### **II. TRATAMENT** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Mielom multiplu: **Terapie de întreținere:** La pacienții care se află în **faza de platou** (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) **după chimioterapia inițială** de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în **monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m<sup>2</sup>, de trei ori pe săptămână** (o dată la două zile).

### **III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- **Funcția hepatică, formula leucocitară** trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea **simptomatologiei psihiatrice**, control periodic al **vederii**, monitorizarea nivelului **lipidelor**.
- La pacienții care prezintă **febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii**, trebuie să se efectueze **radiografiile pulmonare**.
- Pacienții cu **semne sau simptome de tulburare autoimună** trebuie urmăriți cu atenție.

### **IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - o Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
    - **reacții de hipersensibilitate acută** (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
    - **evenimente adverse pulmonare** (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar **afecțiuni oftalmologice** noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- **Co-morbidități:**
  - **Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente.** Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - **Aritmiile cardiace** (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la **pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.**

### **V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi

### **E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Sindroame mieloproliferative cronice fara cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esentiala (ET) si mielofibroza primara (PMF))

### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Diagnosticul se stabileste conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internationale

- II. **CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):
- Policitemia vera – high risk (varsta >60 ani si/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 si linia a-2 a
  - Trombocitemia esentiala – high risk (varsta >60 ani si/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 si linia a-2 a
  - Mielofibroza primara – (IPSS-International Prognostic Scoring System) – in cazuri selectionate (in special in stadiul hiperproliferativ) .
  - Sindroame mieloproliferative cronice fara cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesita tratament, in sarcina.
  - Intoleranta/rezistenta la hidroxiuree sau alte droguri
  - Pacienti tineri ce necesita tratament cu hidroxiuree pe timp indelungat
- III. **TRATAMENT** (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):
- PV: se incepe cu 3MU de 1-2X/saptamana cu posibilitatea cresterii lente pana la maximum 3MU /zi
  - ET: se incepe cu 3MU de 1-2X/saptamana cu posibilitatea cresterii lente pana la maximum 3MU /zi
  - PMF: 0,5 – 1,5 MU X3/saptamana cu posibilitatea cresterii la 15 MUX3/saptamana
- IV. **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):
- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atît la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2b.
  - O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.
- V. **CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**
- **Reacții adverse:**
    - o Intrerupere tratament în caz de:
      - **afectiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
      - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).
    - o În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
    - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.
- **Co-morbiditati:**
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### VI. **PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

#### F. Definiția afecțiunii

- Melanom Malign

**I. Stadializarea afecțiunii** Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IIB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

#### II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

#### III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele  $< 500/\text{mm}^3$
- ALT/AST  $> 5$  x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.

- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicide
- Alăptarea

#### **IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele  $< 500/\text{mm}^3$  (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele  $< 250/\text{mm}^3$  (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- ALT/AST  $> 5$  x limita superioară a valorii normale (întrerupere temporară a administrării medicamentului), sau ALT/AST  $> 10$  x limita superioară a valorii normale (întrerupere permanentă a administrării medicamentului)
- Intoleranța persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prolungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică
- Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

#### **V. Tratament**

Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/m<sup>2</sup> zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;

Tratament de întreținere, 10 milioane UI/m<sup>2</sup> subcutanat, de 3 ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Alternativa de tratament – regimul cu doze medii / mici (pentru pacienții cu toleranță dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/m<sup>2</sup>, 3 zile pe săptămână.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer

Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

## VII. Reluarea tratament

După remiterea reacției adverse, tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

**IX. Prescriptori** Medici specialiști oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

## G. Definiția afecțiunii

Tumoră carcinoidă

### I. Stadializarea afecțiunii - Tumoră carcinoidă

### II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice și cu "sindrom carcinoid".

### III. Tratament (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

### IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

### V. Criterii de excludere din tratament:

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se intrerupe daca este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbiditati

Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (conditii) - NA

**VI: Prescriptori-** Medici specialisti oncologie medicala”

**8. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 90 cod (L022B): DCI EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ se modifică și va avea următorul cuprins:**

**„DCI: EPOETINUM**

**I. Indicația terapeutică**

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

**II. Criterii de includere în tratament**

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1 la care eritropoetina serică  $\leq 500$  mUI/ml.

**III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg  $< 8$  g/dL în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de alta cauză (deficite de fier, folati, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angină pectorală instabilă

**IV. Tratament**

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei  $< 10$  g/dl [6,2 mmol/l]) pentru a crește hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).

Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25-50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați: dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25-50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.

Dacă hemoglobina crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25-50%.

Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.



## **Doze**

### **1. Epoetina alpha**

Doza inițială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.

Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut  $\geq 40000$  celule/ $\mu$ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu  $< 40000$  celule/ $\mu$ l față de valorile inițiale la un interval de 8-9 săptămâni de la inițiere se poate crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut  $\geq 40000$  celule/ $\mu$ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetina alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

### **2. Epoetina beta**

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamica.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

Doza maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

### **3. Epoetina zeta**

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injecție subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12g/dL pe perioada tratamentului.

### **4. Darbepoietina**

Doza inițială recomandată este de 500  $\mu$ g (6,75  $\mu$ g /kg), administrată o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25  $\mu$ g/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăce.

## **V. Monitorizarea tratamentului:**

### Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completa cu frotiu de sange periferic si reticulocite
- feritina serica sau sideremie si CTLF
- Vitamina B12, folati
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selectionate)
- Test Coombs (cand se suspicioneaza existenta hemolizei)
- Dozare eritropoetina serica (in cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

*Toate cauzele anemiei trebuie luate in considerare si corectate anterior initierii terapiei cu Epoetine.*

### Periodic:

- hemoleucograma completa

### Utilizare cu prudenta:

- pacientii cu afectiuni hepatice
- pacientii cu siclemie
- pacientii cu epilepsie

## **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine**

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8-9 săptămâni de la inițiere fata de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

## **VII. Prescriptori:**

Tratamentul cu epoetine se inițiază și se continuă de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală. ”

## **9. Protocolul terapeutic corespunzător nr. 98, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM se modifică și va avea următorul cuprins:**

### **„ DCI: PEGFILGRASTIMUM**

#### **I.Indicatii:**

- reducerea duratei neutropeniei și incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică în boli maligne cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice.

#### **II. Criterii de includere:**

##### **1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:**

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile  $\geq$  20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)

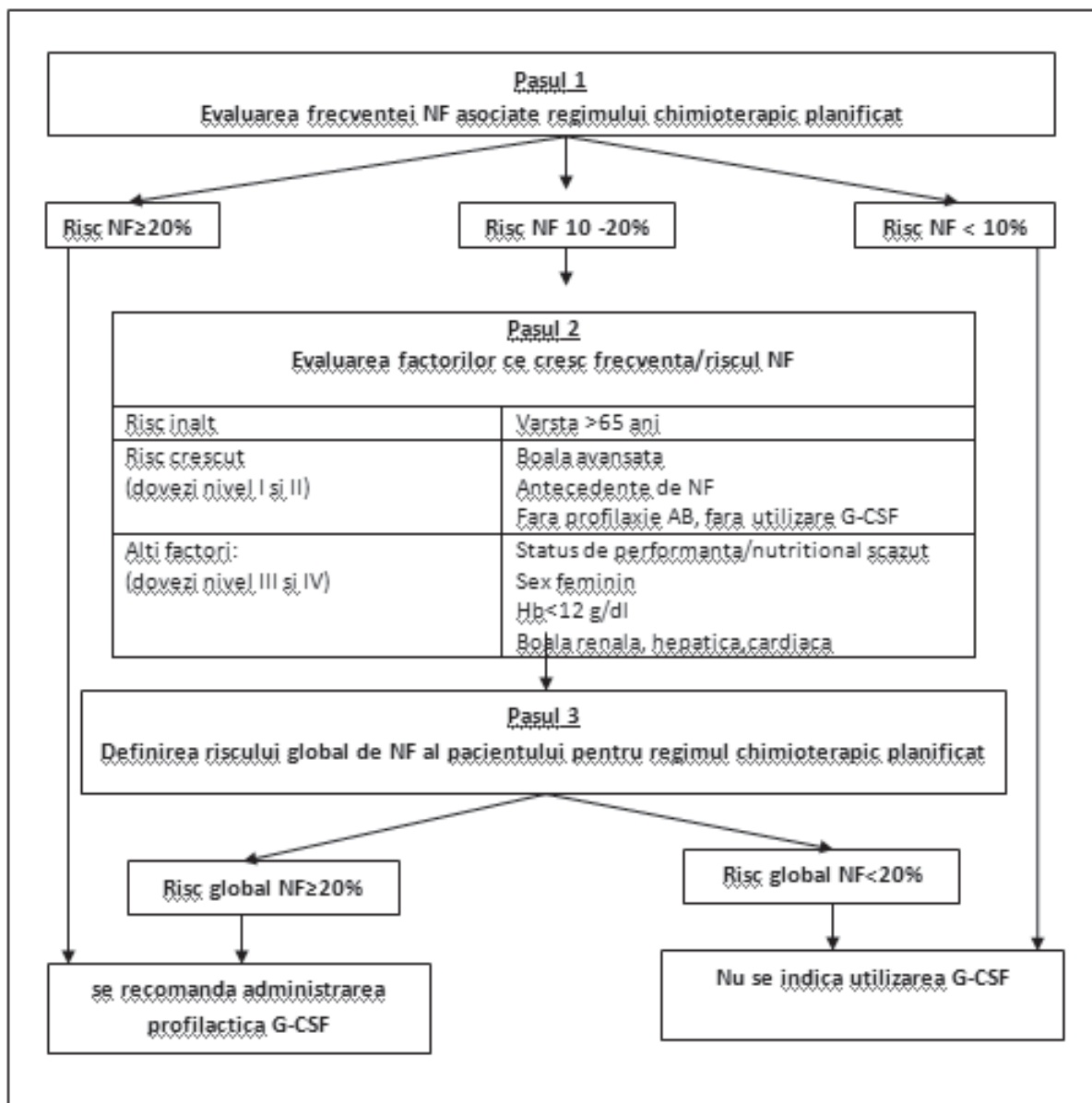
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente /intensificate): administrare profilactica incepand cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de aparitie a neutropeniei febrile >10% dar <20%: administrare profilactica incepand cu primul ciclu de chimioterapie daca pacientii prezinta alti factori de risc asociati (vezi tabelul nr. 1 )
- In cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de aparitie a neutropeniei febrile <10% profilaxia primara nu este indicata; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

## 2. Profilaxie secundara a neutropeniei febrile:

- a. Episoade de neutropenie febrila sau neutropenie grad 3 sau 4 aparute in cursul ciclului precedent de chimioterapie
  - Numar absolut de neutrofile  $<0,5 \times 10^9/l$  sau  $<1,0 \times 10^9/l$  care se estimeaza ca va scadea sub  $0,5 \times 10^9/l$  in interval de 48 ore, insotit de febra sau semne clinice de sepsis
- b. Infectii cu risc letal, documentate, in cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie si/sau febra
- c. Toleranta dificila la tratament adjuvant care compromite intentia curativa, supravietuirea si supravietuirea fara boala (OS;DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxica.

Tabel nr. 1



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

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. copii
3. leucemie mieloidă cronică
4. leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
5. sindroame mielodisplazice

### IV.   Tratament :

- Pegfilgrastimum se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la cel puțin 24 ore după terapia citostatică.

### V.   Monitorizarea tratamentului:

#### a. ex clinic:

- semne vitale: temperatura, puls, tensiune arterială
- apariția edemelor

- dimensiunile splinei
- b. hemoleucograma
- c. probe hepatice si renale
- d. albumina serica
- e. probe bacteriologice
- f. ex sumar de urina – identificarea semnelor de glomerulonefrita acuta
- g. radiografie toracica; ecografie abdominala sau investigatii imagistice specifice ori de cate ori este considerat clinic necesar

#### **VI.Criterii de intrerupere a tratamentului:**

- Sindromul de detresa respiratorie acuta (SDRA) – indicat de apariția unor semne respiratorii ( tuse, febra și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii , împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reactii de hipersensibilitate

#### **VII.Prescriptori:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.”

**10.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K): DCI: BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și va avea următorul cuprins:**

#### **„DCI: BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

Boala inflamatorie intestinala (BII) cuprinde B.Crohn(BC), colita ulcerativă(CU) și colita în curs de clasificare (Colita nederminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice,inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare in serviciile de Gastroenterologie care au dotarile minime necesare: laborator performant, ( și calprotectina, eventual si cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor impotriva produșilor biologici),posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT,RMN, Capsula endoscopică).Decizia de intrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face deasemenea prin internare in servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agentilor biologici, pacientul trebuie sa semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului,

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: *IBD-Prospect* (la data la care acesta va deveni operational

## I.CRITERII DE DIAGNOSTIC.

1. Pentru diagnosticul de **boala Crohn** este necesara existenta criteriilor *clinice* (numărul scaunelor /24h, sensibilitate abdominala, scadere din greutate, febra, tahicardie), *biologice* (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) *endoscopice* (VCE): (afte,ulcere serpiginoase,aspect de piatra de pavaj,afectarea lumenului) *histologice* (cînd este posibilă biopsia) (inflamatie transmurală,granulom inflamator). Evaluarea gravitații se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.
2. Pentru diagnosticul de **colita ulcerativa** - scaune diareice cel mai adesea cu sînge, tahicardie,sensibilitate abdominală,febra,probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie)endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate,eroziuni,ulcere,sîngerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie,cript-abcese. Colitita ulceroasă fulminantă si colita in curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stînga extinsă,pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sînge,febra,VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).
3. Pentru ambele afectiuni este necesar sa existe la inițierea terapiei biologice:
  - Consimtamantul informat al pacientului
  - Excluderea altor cauze de colita (infecioasa, cu atentie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemica, diverticulara, medicamentoasă)
  - Screening infectios –pentru infectiile sistemice semnificative (HIV;VHB;VHC,TBC), tratamentul anti TNF  $\alpha$  se va initia numai dupa obtinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (in cazul TB). Infectia cu VHC nu este o contraindicatie, dar pacientul trebuie monitorizat; infectia cu VHB este o contraindicatie relativa; daca tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de initierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/ nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
  - Screening pentru neoplazii, afectiuni autoimune sau demielinizante, in functie de riscul individualizat al pacientului
  - Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacientii cu boala Crohn forma fistulizanta

- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.

## II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII:

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reapriderilor, 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 imunomodulatele ,cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic ( nu corticoizii)

**Prescriptori** – tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurghi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

## III. TRATAMENTUL STANDARD

### 1. Colita ulcerativă:

a. *Preparatele 5-ASA* (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima etapă 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: 1g/24 în proctite (rectite)
- Clisme: 1g /24h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimat: 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 40-60mg/24h.

Metylprednisolonul (50-60mg/zi, Hidrocortisonul (200-300mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

*c. Imunomodulatoarele:* Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24h , 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5mg/Kg corp/24h, 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 (25mg im /săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

## 2. Boala Crohn(BC)

- a. *Preparatele 5-ASA-* sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2-4 g/24h, Salofalk 3-4,5g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă acesta s-a obținut.
- b. *Corticosteroizii:*(Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40-60mg/24h. Budesonidul ( 3-9Mg/24h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50-60mg/zi, Hidrocortisonul (200-300mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

*c. Imunomodulatoarele:* Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24h , 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5mg/Kg corp/24h, 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.

- c. Metotrexatul (25mg im /săptămână) poate fi administrat și în faza acută
- d. *Antibioticele* cu spectru larg(Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC(abcese supurații perianale, exacerbari bacteriene suprastricturale)

## **IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC**

**Indicațiile tratamentului biologic (infliximab-original și biosimilar și adalimumab):**



## 1. Boala Crohn:

- a. Pacienti adulti, cu boala Crohn moderata sau severa, cu esec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40-60 mg+ Imunomodulatori (Azatioprina-2,5mg/kg,sau-6MP-1,5mg/kg,sau Metotrexat 25mg intramuscular/sapt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.
- b. Boala Crohn fistulizanta, fara raspuns la tratamentul standard, in absenta abceselor (ecoendoscopie endorectala,RMN)
- c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b.Crohn (clinic, biologic, endoscopic)
- d. Pacienti cu boala Crohn severă-(fulminantă) care nu raspund în 3-5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boala severă și minim 2 dintre urmatoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamatiei peste valorile normale, prezenta afectarii perianale ileala de la debut, pacienti cu fenotip fistulizant sau stenozant). In aceste cazuri terapia biologica singura sau in asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.
- e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, in esec la tratament standard , pot fi tratati cu adalimumab (forme moderate sau severe de boala) sau cu infliximab (forme severe).

## 2. Colita ulcerativa

- a. Colita ulcerativa activa moderata sau severa,cu localizare stânga sau stânga extinsă-pancolită, la pacientii adulti, aflati in esec terapeutic la terapia standard(5-ASA: 2-4g + Prednison (40-60mg)+ Imunomodulator (AZA2-2,5mg/kg, sau 6-MP 1,5mg/kg, sau Metotrexat 25mg im/sapt)
- b. Colita ulcerativa activa severa la copii intre 6 si 17 ani, cu extensie cel putin E2, aflati in esec terapeutic la terapia standard - indicatie doar pentru infliximab.
- c. Colita ulcerativa/colita in curs de clasificare, acuta grava (colita fulminanta), in cazul esecului terapiei după 3-5 zile cu coticoizi iv (echivalent 60 mg metylprednisolon)cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5cm (eco,CT)– indicatie numai pentru infliximab.

### **A. Tratamentul de inductie:**

- Adalimumab subcutanat:

-la adulti - 160 mg initial, urmat de 80 mg la 2 saptamani si, ulterior, 40 mg la fiecare 2 saptamani în colita ulcerativa

- la adulți- 160mg inițial (sau 80mg) urmat de 80mg(sau 40mg) la doua saptamani, in b.Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg – 40 mg initial, urmat de 20 mg la 2 saptamani; in cazul in care este necesar un raspuns mai rapid la tratament poate fi utilizata doza de 80 mg in saptamana 0 si 40 mg in saptamana 2. Ulterior, doza recomandata, in ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 saptamani- în b.Crohn

- copii cu greutatea >40 kg – 80 mg initial, urmat de 40 mg in saptamana 2, iar ulterior – 40 mg la fiecare saptamani. In cazul in care este necesar un raspuns mai rapid la tratament poate fi utilizata doza de 160 mg in saptamana 0, urmata de 80 mg in saptamana 2 si cate 40 mg la fiecare 2 saptamani ulterior.-în b.Crohn

- Infliximab-original și biosimilar

- la adulti si copii > 6 ani inductia se face cu 5 mg/kg, in perfuzie lenta, cu durata de minim 2 ore, 3 aplicatii (la 0, 2 si 6 saptamani)- in b.Crohn și colita ulcerativa.

#### **B. Tratamentul de mentinere a remisiunii:**

- Infliximab 5 mg/kg in perfuzie lenta, la interval de 8 saptamani
- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 saptamani.

#### **C. Evaluarea raspunsului terapeutic**

Raspunsul terapeutic va fi evaluat la 12 saptamani de la initierea terapiei si, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de cate ori se suspecteaza pierderea raspunsului. *Lipsa răspunsului primar* la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Raspunsul terapeutic va fi apreciat prin incadrarea intr-una dintre urmatoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- a. Remisiune *clinica* (dispariția simptomelor clinice) *clinico-biologică* (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) *endoscopică*

(vindecarea mucosală) *histologică* (fara elemente inflamatorii) –  
Fistulele se inchid iar scorul CDAI < 150 puncte.,

- b. Raspuns partial–ameliorare clinico-biologica( ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scaderea scorului CDAI cu > 100 puncte scaderea drenajului fistulelor cu > 50%
- c. Recadere-pierderea răspunsului:reapariția simptomelor,a modificărilor biologice,endoscopice. Valoare predictiva ridicată: cresterea calprotectinei fecale.

## 2. Pentru colita ulcerativa:

- a. Remisiune *clinică*-dispariția simptomelor,*clinico-biologică* (fară simptome și probe biologice normale), *endoscopică* (vindecare mucosală) *histologică* (fara elemente inflamatorii de tip acut):
- b. Raspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologica,eventual endoscopica cu persistența eritemului,granulației și stergerea desenului vascular
- c. Recadere-pierderea raspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- d. Monitorizare dupa obtinerea remisunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinica, biochimica, calprotectina fecala, eventual endoscopica/RMN daca valoarea calprotectinei este crescuta.

- e. Recaderea sau pierderea secundara a raspunsului la tratament.

## Recomandări:

- a. Verificarea complianței la tratament
- b. Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenta unui abces, infectia cu CMV sau C. difficile, etc) si reevaluarea raspunsului terapeutic dupa corectarea cauzei respective.
- c. optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
  - Cresterea empirica a dozelor si/sau scaderea intervalului de administrare pentru biologicul folosit anterior, urmata de reevaluarea raspunsului terapeutic la 12 saptamani.

- Adaugarea unui imunomodulator (AZA)- poate ameliora raspunsul 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 agenului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor-(ultimele două variante doar pentru infliximab).”

**11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M): DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1 se modifică și va avea următorul cuprins:**

**”PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1**

### **I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil**

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;

- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

## II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);
- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

### Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice

cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea:  $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA (VAS \text{ în } cm) + PtPain (VAS \text{ în } cm) + CRP (mg/dL)$ .

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

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

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

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapierilor blocante de TNF $\alpha$ . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

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

**Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocați de TNF $\alpha$  (adalimumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumabum)**

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;

2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);

- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

## Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

### 1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

### 2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF $\alpha$  (listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau secukinumab, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **infliximabum (original, biosimilar)**: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar)**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum**: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating



răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4), doar la pacienții naivi la inhibitori TNF $\alpha$ .

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

#### **Evaluarea răspunsului la tratament**

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target”, obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

#### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA  $\leq$  4) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ( $4 < \text{DAPSA} \leq 14$ ). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

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

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

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

#### **Schimbarea terapiei biologice**

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF $\alpha$  (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

#### **Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA  $\leq 4$  sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;
- secukinumabum 150 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

#### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea**

1 pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

### III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

**12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): DCI PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1<sup>Ω</sup>, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1 se modifică și va avea următorul cuprins:**

**”DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1<sup>Ω</sup>, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1**

**I. Definiția afecțiunii**

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar

și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;

2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani;

3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

## II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);

b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;

- durere;

- nivel de funcționalitate/dizabilitate;

- afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);

d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- *antiinflamatoarele nesteroidiene* (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- *sulfasalazina* - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2-3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- *terapia biologică* a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

### **Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratament biologic cu blocanți de TNF $\alpha$ (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL7 (secukinumabum):**

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispăre în repaus;

b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;

c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;

d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

## 2. Boala activă și severă

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS  $\geq$  2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboseții și 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI ).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS  $\geq$  3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS  $\geq$  2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS  $\leq$  1,3 (boală inactivă).

## 3. Eșecul terapiei tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2-3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF $\alpha$  la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

## Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

### 1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SA de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq$  5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

## 2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomanda repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **Scheme terapeutice**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice, medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat, cu respectarea tuturor recomandărilor din RCP-ul produsului.

De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

#### **A. Blocanții TNF $\alpha$ utilizați în SA:**

1. adalimumabum: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;
2. certolizumabum pegol: la pacienții nonresponderi secundari sau intoleranți la terapia anti-TNF $\alpha$  utilizată anterior; doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;
3. etanerceptumum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;
4. golimumabum: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii;
5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

**B. Blocanți de IL17 utilizați în SA** - secukinumabum: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4).

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic**

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):

- delta ASDAS  $\geq 1,1$  - ameliorare clinică importantă;
- delta ASDAS  $\geq 2$  - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS  $< 1,1$  - ameliorare clinică absentă.

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS  $\geq 1,1$ .

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ( $1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$ ) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS  $\leq 1,3$  (boală inactivă).

### **Situații speciale la pacienții responderi:**

d) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

e) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

**Pacientul nonresponder** se definește ca: ASDAS  $\geq 3,5$  (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS  $< 1,1$ ; BASDAI  $< 50\%$  ameliorare (sau BASDAI  $> 4$ ); VSH și/sau CRP  $> 50\%$  față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii (boală inactivă) sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii (boală cu activitate medie);

### **Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS  $\leq 1,3$  și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.



O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- certolizumabum pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;

- secukinumabum 150 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

#### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea**

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum (original sau biosimilar), golimumabum, infliximabum (original sau biosimilar), secukinumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

### III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet

informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): DCI **PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*<sup>1</sup>, GOLIMUMABUM\*\*<sup>1</sup>, CERTOLIZUMABUM\*\*<sup>1</sup>, RITUXIMABUM\*\*<sup>1</sup>, TOCILIZUMABUM\*\*<sup>1</sup>, ABATACEPTUM\*\*<sup>1</sup>** se modifică și va avea următorul cuprins:

**”DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*<sup>1</sup>, GOLIMUMABUM\*\*<sup>1</sup>, CERTOLIZUMABUM\*\*<sup>1</sup>, RITUXIMABUM\*\*<sup>1</sup>, TOCILIZUMABUM\*\*<sup>1</sup>, ABATACEPTUM\*\*<sup>1</sup>**

#### **I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici**

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);

- eroziuni evidențiate imagistic ;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

## II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică

Tratamentul remisiv (de fond) al PR este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

**Tabel 1. Criteriile de clasificare ale PR conform EULAR/ACR 2010**

	<i>Puncte</i>
<b>A. Afectarea articulară<sup>1</sup></b>	
1 articulație mare <sup>2</sup>	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) <sup>3</sup>	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) <sup>4</sup>	5
<b>B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)<sup>5</sup></b>	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
<b>C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic)<sup>6</sup></b>	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
<b>D. Durata simptomelor<sup>7</sup></b>	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

*Note:*

1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiane, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.

2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.

3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiane.

4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari

decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titlu mic.

6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

*Abrevieri:* FR – factor reumatoid, CCP – cyclic citrullinated peptides, PR – poliartrită reumatoidă, PCR – proteina C reactivă, RCC – radiocubitocarpiene, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);

- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxiclorochina - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici, utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- ciclosporina A, în doză uzuală de 3-5 mg/kgc/zi;

- azathioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ( $\leq 7,5$  mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

### Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS28  $\leq$  2,6 = remisiune;
- DAS28  $>$  2,6 și  $\leq$  3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28  $>$  3,2 și  $<$  5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28  $\geq$  5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

**Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28**

<i>nivel DAS atins</i>	<i>scăderea DAS28</i>		
	<i>&gt; 1,2</i>	<i>0,6-1,2</i>	<i>&lt; 0,6</i>
DAS28 $<$ 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 $\leq$ DAS28 $\leq$ 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 $>$ 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

Pacienții cu PR activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic.

În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;

- VSH (la 1 oră);
- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

**Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum, golimumabum, certolizumabum, rituximabum, tocilizumabum, abataceptum.**

Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;
2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
  - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
  - și 2 din următoarele 3 criterii:
    - redoare matinală peste 60 de minute;
    - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
    - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu PR precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni).

**Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice**

1. *Tuberculoza*

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Româna de Reumatologie.

## 2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a PR poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al PR elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumabum) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10



mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de Tocilizumab. De menționat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar.

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS 28;
- indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target (T2T)” obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

#### **Continuarea tratamentului:**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice: la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (listate în ordine alfabetică):

- un alt inhibitor TNF $\alpha$  (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect) (conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF $\alpha$  după eșecul primului);

- abatacept;
- rituximab;
- tocilizumab.

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților de TNF $\alpha$ : adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum (original și biosimilar), golimumabum, infliximabum (original și biosimilar)

1. Adalimumabum: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumabum: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanerceptum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumabum: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abataceptum: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea

corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 – tocilizumabum, administrat intravenos sau subcutanat.

Pentru forma farmaceutică cu administrare intravenoasă a tocilizumabului se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrate pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51-61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62-65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66-70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71-75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76-80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81-84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85-90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91-94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi preumplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui medic calificat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisiile sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

#### D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximabum

Tratamentul cu rituximab este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF $\alpha$ ), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisiive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;

- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab se administrează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ( $DAS\ 28 \geq 3,2$ ); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu  $\geq 1,2$ , cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

#### **Atitudinea la pacienții cu PR aflați în remisiune persistentă**

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza Booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- \* numărul articulațiilor dureroase  $\leq 1$
- \* numărul articulațiilor tumefiate  $\leq 1$
- \* proteina C reactivă  $\leq 1$  mg/dl
- \* aprecierea globală de către pacient  $\leq 1$  (pe o scală de la 0 la 10)

B. Definiția bazată pe indicii compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI)  $\leq 3,3$ , definit conform formulei  $SDAI = NAD28 + NAT28 +$  evaluarea globală a pacientului pe o scală (0-10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0-10) + CRP (mg/dL)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- abataceptum: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumabum: 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.
- rituximabum: 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumabum: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru administrarea subcutanată: se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:**

1. criteriile valabile pentru toate medicamentele biologice:
  - 1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
  - 1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
  - 1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab, tocilizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
  - 1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
  - 1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
  - 1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
  - 1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
  - 1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
  - 1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenții anti-TNF $\alpha$  (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab: pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenții anti-TNF $\alpha$  (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.

### III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/ fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/ remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București,

Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 115 cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A se modifică și va avea următorul cuprins:

## „DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

### A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia cu celule păroase

### I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Leucemia cu celule paroase.

### II. TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Tratament inițial.
  - **3 milioane U.I. zilnic**, administrate **subcutanat**, timp de **16 - 24 săptămâni**.
  - În cazul apariției **intoleranței**, fie **se reduce doza zilnică** la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și **frecvența administrării**. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).
- Tratament de întreținere.
  - **3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.**
  - În caz de **intoleranță**, se va **reduce doza** la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.
- Durata tratamentului.
  - Tratamentul trebuie efectuat aproximativ **șase luni**, după care medicul va **aprecia** dacă pacientul a **răspuns** favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
  - Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.

- Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a , în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

### **III.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

### **IV.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **hipersensibilitate** în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- **afectare severă cardiacă** sau **boli cardiace în antecedente**; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a , să **exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente**;
- **disfuncție severă renală, hepatică** sau a **măduvei hematopoietice**;
- **epilepsie** și/sau alte **disfuncții ale sistemului nervos central**;
- **hepatită cronică decompensată** sau **ciroză hepatică severă**;
- **hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori**, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- **leucemie mieloidă cronică** la bolnavi, **la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă**.
- **Reacții adverse**:
  - Majoritatea pacienților au prezentat **simptome pseudo-gripale**, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație.
  - Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei **reduse sau eliminate** prin **administrarea simultană de paracetamol** și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.
  - Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat **anorexie**, iar o jumătate, **greață**. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.
  - Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.



- Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

#### **V.PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

#### **B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Leucemia mieloida cronică

#### **I.STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

#### **II.CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

#### **III.TRATAMENT** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

##### **Schema de tratament.**

- La pacienți cu vârsta de **18 ani sau mai mult**, Interferon alfa 2a se injectează **subcutanat 8-12 săptămâni**, după următoarea schemă:
  - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
  - zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
  - zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

##### **Durata tratamentului.**

- Pacienții trebuie tratați **cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni**, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.
- La pacienții cu **răspuns favorabil**, tratamentul trebuie **continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.**
- Toți pacienții cu **răspuns hematologic complet** trebuie tratați în continuare cu **9 milioane U.I./zi** (optimal) sau **9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână** (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.
- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

#### **IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

#### **V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- leucemie mieloidă cronică la **bolnavi la care este planificat sau posibil** în viitorul apropiat un **transplant alogen** de măduvă osoasă.
- **Reacții adverse:**
  - o Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
    - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
  - o În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
  - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a ; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
  - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - o Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbidități:**
  - o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - o Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
  - o Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

## VI.PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi

## C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Limfom cutanat cu celule T
- Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului

## I.CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- a. Limfom cutanat cu celule T
- b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută)

## II.TRATAMENT (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

### **a. Limfomul cutanat cu celule T**

#### - Tratament inițial.

- În cazul pacienților de **18 ani sau peste** această vârstă, doza trebuie **crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi**, pentru o **durată totală de tratament de 12 săptămâni**, conform schemei următoare:
  - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
  - zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
  - zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi

#### - Tratament de întreținere.

- Interferon alfa 2a se administrează **de trei ori pe săptămână**, în doza maximă tolerată de pacient, **fără a depăși 18 milioane U.I.**

#### - Durata tratamentului.

- Pacienții trebuie tratați **cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni**, înainte ca medicul să **decidă continuarea terapiei** la cei care au răspuns la aceasta, sau **întreruperea ei** la cei care ce nu au răspuns.
- **Durata minimă a terapiei**, în cazul pacienților cu **răspuns favorabil** este de **12 luni** (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).
- Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere.
- Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

### **b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută):**

#### ▪ Tratament de inducție:

Interferon alfa 9MU s.c./zi + zidovudine 1gram p.o./zi – pentru cel puțin 2 luni

▪ **Tratament de mentinere:**

Interferon alfa 4,5MU s.c./zi + zidovudine 600mg p.o. /zi – pentru cel puțin 1 an.

**III.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

**IV.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
    - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
  - În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a ; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
  - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbidități:**
  - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratatamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **V.PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

#### **D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Limfom non-Hodgkinian folicular

#### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Limfomul non-Hodgkin folicular în **stadiu avansat**.

#### **II.CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Limfomul non-Hodgkin folicular.

#### **III.TRATAMENT** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa 2a se administrează **concomitent cu tratamentul convențional** (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapică, câte **6 milioane U.I./m<sup>2</sup>** injectate **subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile**.

#### **IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratatamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

#### **V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
  - În cazul existenței de **disfuncții renale**, **hepatice** sau **medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
  - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât **la începutul**, cât și **în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbidități:**
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

## **VI. PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

## **E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Sindroame mieloproliferative cronice fara cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esentiala (ET) si mielofibroza primara (PMF)

## **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

## **II. CRITERII DE INCLUDERE** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera – high risk (varsta >60 ani si/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 si linia a-2 a
- Trombocitemia esentiala – high risk (varsta >60 ani si/sau istoric de tromboza) : tratament de linia 1 si linia a-2 a

- Mielofibroza primara – (IPSS-International Prognostic Scoring System) – în cazuri selectionate (în special în stadiul hiperproliferativ) .
- Sindroame mieloproliferative cronice fara cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesita tratament, în sarcina.
- Intoleranta/rezistenta la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienti tineri ce necesita tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

### **III.TRATAMENT** (doze, conditiile de scadere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se incepe cu 3MU de 1-2X/saptamana cu posibilitatea cresterii lente pana la maximum 3MU /zi
- ET: se incepe cu 3MU de 1-2X/saptamana cu posibilitatea cresterii lente pana la maximum 3MU /zi
- PMF: 0,5 – 1,5 MU X3/saptamana cu posibilitatea cresterii la 15 MUX3/saptamana

### **IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

### **V.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- **Reacții adverse:**
  - Întrerupere tratament în caz de:
    - **afecțiuni psihice și ale SNC:** depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,
    - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
  - În cazul existenței de **disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii**, este necesară **monitorizarea atentă** funcțiilor acestor organe.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
  - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât **la începutul**, cât și **în cursul terapiei** cu Interferon alfa 2a .
- **Co-morbiditati:**
  - O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
  - Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

## **VI.PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

## **F. STADIALIZAREA AFECȚIUNII**

Carcinom renal avansat

### **I.Definiția afecțiunii**

#### **Carcinom renal avansat**

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17-26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

### **II. Criterii de includere** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Carcinom renal avansat

### **III. Tratament** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi

zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi

zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

### **IV.Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu



Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **V. Criterii de excludere din tratament:**

- Reacții adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: deprese, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. Să observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

- Co-morbidități

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) -NA

**VI. Prescriptori** - medici specialști oncologie medicală

### **G. STADIALIZAREA AFECȚIUNII**

#### **Melanom malign rezecat chirurgical**

##### **I. Definiția afecțiunii**

#### **Melanom malign rezecat chirurgical**

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungeste perioada de remisie a bolii fără metastaze.

##### **II. Criterii de includere** (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Melanom malign rezecat chirurgical

##### **III. Tratament** (doze, condițiile de scadere a dozelor, perioada de tratament)

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenția

chirurgicala. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **V. Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Reacții adverse**

Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronsică, anafilaxie).

În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

##### **- Co-morbidități**

O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

##### **- Non-responder NA**

##### **- Non-compliant NA**

Reluare tratament (condiții) -NA

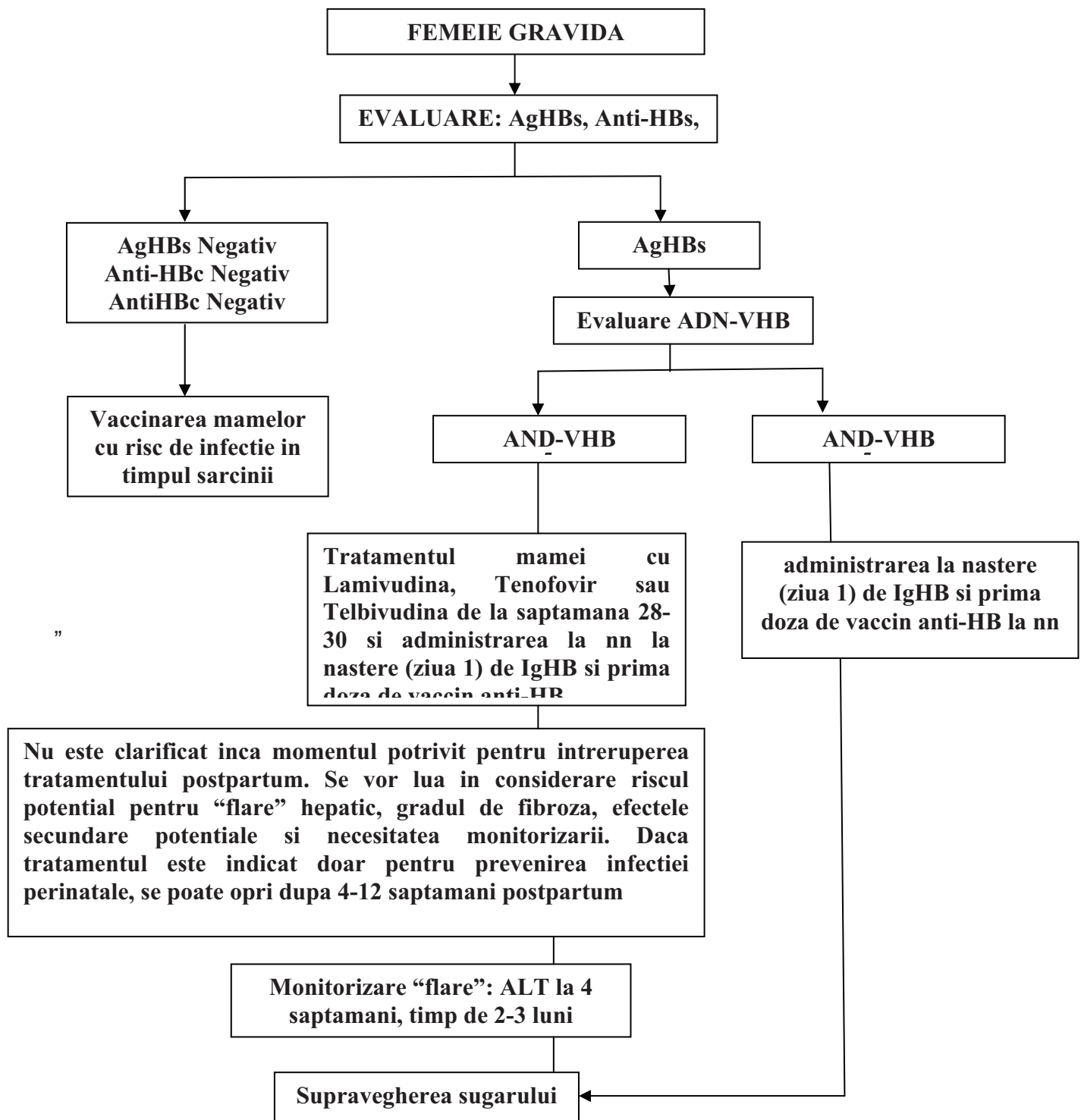
#### **VI. Prescriptori - medici specialişti oncologie medicală.”**

- 15.** La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (LB01B): DCI HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB, după punctul 11, se introduce un nou punct, punctul 12 cu următorul cuprins:

**„12. Tratamentul Hepatitei B la gravide**

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs in primul trimestru de sarcina;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV si au factori de risc pentru aceasta infectie trebuie sa fie vaccinate;
- Femeile AgHBs –negative ce continua sa fie expuse la factori de risc in cursul sarcinii si cele fara testare AgHBs initiala, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internarii pentru a naste;
- Se recomanda screeningul si vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultatilor tratamentului in timpul graviditatii,teratogenitatii unora dintre medicamente (2,3-3,4%), posibilitatii transmiterii infectiei la făt dar si asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu peglnterferon este contraindicat la femeia gravida.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infectiei la femeia gravida sunt telbivudina si tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorita profilului de siguranta si barierei genetice înalte.
- La femeile la varsta fertila infectate cu virus B dar fara fibroza si cu valori normale sau usor crescute ale ALAT si care doresc sa devina gravide, este preferabil ca tratamentul sa se faca dupa nastere.
- La cele cu fibroza semnificativa sau avansata (Ciroza) / cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT si care doresc copil se poate face in prealabil tratament cu peglnterferon, dar pe durata tratamentului este necesara contracepția.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide in mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
  - o Dacă sunt sub tratament cu peglFN acesta va fi stopat și tratamentul va fi continuat ( mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
  - o Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
- Profilaxia transmiterii infecției la făt:
  - o Imunizarea pasiva și activă a nou – nascutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare
  - o Dacă mama este AgHBe pozitivă și cu viremie inaltă (HBV DNA >200,000 IU/mL ) se administrează un antiviral (telbivudină, lamivudină sau tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a noul nascutului la naștere.
  - o Medicatia antivirala administrata in scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi intrerupta: imediat daca mama doreste sa alapteze sau pina la 3 luni dupa nastere.
- Daca terapia inceputa anterior este intrerupta in cursul sarcinii sau precoce dupa nastere se recomanda monitorizarea stricta a valorilor TGP.
- Toti copiii nascuti din mame AgHBs pozitive necesita imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV si vaccinare HBV ( in primele 12 ore, la 1-2 luni si la 6 luni dupa nastere)
- Copiii nascuti din mame AgHBs - pozitive vor fi testati pentru AgHBs si Ac anti-HBs la varsta de 9-15 luni.

**ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECTIEI CU VHB LA FEMEIA GRAVIDA**



16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 146 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM se modifică și va avea următorul cuprins:  
„DCI PALIPERIDONUM (N028F)

### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), cu consecințe asupra funcționării globale a

pacientului. Evoluția bolii este cronică și necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieții.

## II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

## III. Stadializarea afecțiunii

Perioadă de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

## IV. Forme farmaceutice

### A. Comprimate cu eliberare prelungită

#### 1. Indicații

Tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 15 ani, precum și tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulți.

Este singurul antipsihotic atipic care are indicație în tratamentul tulburării schizoafective.

#### 2. Dozare

##### a. Adulți

Doza medie recomandată este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi.

##### b. Adolescenți cu vârsta peste 15 ani

Doza inițială recomandată este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

Doză zilnică maximă recomandată este de 6 mg (greutate < 51 kg), respectiv 12 mg (greutate ≥ 51 kg).

La ambele categorii de pacienți, ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.

#### 3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

#### 4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 1-2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc/beneficiu pentru fiecare caz în parte.

#### 5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

## **6. Prescriptori**

Medici din specialitatea psihiatrie adulți și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.

Medici de familie, pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

## **B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat**

### **1. Indicații**

Tratamentul de întreținere al schizofreniei și tulburării schizoafective la pacienții adulți stabilizați cu paliperidonă sau risperidonă.

### **2. Dozare**

Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreținere este de 75mg o dată pe lună, cu limite între 25 și 150mg.

### **3. Durată tratament**

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

### **4. Monitorizare**

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

### **5. Criterii de excludere**

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

## **6. Prescriptori**

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.

## **C. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat – injecție cu o administrare la 3 luni**

### **1. Indicații**

Tratamentul de întreținere al schizofreniei și tulburării schizoafective la pacienții adulți stabilizați cu palmitat de paliperidonă injectabil cu administrare lunară.

### **2. Dozare**

Pacienții cu răspuns adecvat la tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (de minim 4 luni) și care nu necesită ajustarea dozei, pot continua tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni.

Tratamentul injectabil cu o administrare la 3 luni trebuie inițiat în locul următoarei doze planificate de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară ( $\pm 7$  zile). Doza utilizată va fi de 3,5 ori mai mare decât ultima doză administrată de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară, conform tabelului de mai jos.

Ultima doză de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară	Doza inițială de palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

După administrarea primei doze, palmitatul de paliperidonă cu o administrare la 3 luni se va administra o dată la trei luni ( $\pm 2$  săptămâni).

### 3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

### 4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

### 5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

### 6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.”

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 151 cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM se modifică și va avea următorul cuprins:

” DCI: DEFERASIROXUM

#### I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
  - o beta-talasemia majoră și intermedia
  - o sindroame mielodisplazice
  - o aplazie medulară

- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate
- transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

## **II.CRITERII DE INCLUDERE:**

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente ( $\geq 7$  ml masă eritocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:
  - la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge ( $\geq 7$  ml masă eritocitară /kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
  - la pacienții adulți, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale ( $< 7$  ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
  - la pacienții adulți, copii și adolescenți cu alte anemii, cu vârsta de 2 ani sau mai mult.
  - la pacienții cu alte anemii ereditare, cu vârsta de 2 ani sau mai mult
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă

## **III.TRATAMENT** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

### **A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate**

#### **Doze:**

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritocitară sau concentrația serică de feritină  $> 1000 \mu\text{g/l}$ 
  - doza inițială de 20 mg/Kgc/zi;
  - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 30 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritocitară/kg și lună (aproximativ  $> 4$  unități/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10 - 15 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

#### **Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatică a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 5 până la 10 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)



- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 30 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 40 mg/kg
- la pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 30 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp)
- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă.

## B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF]  $\geq$  5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent  $>$  800 µg/l

### Doza inițială

- Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 10 mg/kg corp

### Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 5 până la 10 mg/kg dacă CHF a pacientului este  $\geq$  7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent  $>$  2000 µg/l și nu prezintă o tendință descendentă
- dacă feritina plasmatică este  $\leq$  1000 µg/l, doza nu trebuie să depășească 10 mg/kg
- la pacienții la care doza a fost crescută la  $>$  10 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 10 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este  $<$  7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este  $\leq$  1000 µg/l
- dacă feritina plasmatică  $<$  300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

## IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea

Concentrații plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

## V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
  - o creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
  - o creșteri ale valorilor creatinemiei (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
  - o modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
  - o reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
  - o insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
  - o insuficiență hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;
- **sarcina.**

## VI.PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- in judetele in care nu exista medic hematolog,prescriptia poate fi facuta de medicul în specialitatea medicină internă sau medicul pediatru, pe baza recomandarii unui medic hematolog”

18.Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 174 cod (L01XC10): DCI OFATUMUMABUM se modifică și va avea următorul cuprins:

” **DCI: OFATUMUMAB**

### **I. DEFINITIA AFECTIUNII**

Leucemia Limfatica Cronica (LLC)

### **II. INDICATII TERAPEUTICE**

1. ***Leucemia limfatica cronica netratata anterior*** – pentru pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină – Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;
2. ***Leucemia limfatica cronica refractara*** – la pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;

3. **Leucemia limfatica cronică recidivată** (definită ca un pacient cărui i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC și care a obținut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parțial(ă), dar care, după o perioadă de șase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) – Ofatumumab în asociere cu Fludarabina și Ciclofosfamida

4. Vârsta > 18 ani;

### III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaționale cu boala activă care necesită tratament; boala activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:

- a. insuficiența medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie și/sau trombocitopenie)
- b. splenomegalie masivă (>6 cm sub rebordul costal) / progresivă / simptomatică
- c. limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare) / progresivă / simptomatică
- d. limfocitoză progresivă cu creștere >50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni
- e. Oricare dintre următoarele simptome:
  - scădere ponderală ≥10% în ultimele 6 luni
  - status de performanță ECOG ≥2 (incapabil de muncă sau de desfășurarea activității uzuale)
  - Febră >38<sup>0</sup> cu durată de ≥2 săptămâni fără dovadă de infecție
  - Transpirații nocturne cu durată de >1 lună fără dovadă de infecție

2. Leucemie limfatică cronică :

- a. netratat anterior
- b. ineligibilă pentru tratamentul pe baza de fludarabina datorită comorbidităților

3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina și Alemtuzumab,

4. Leucemie limfatică cronică recidivată

5. Vârsta peste 18 ani

### IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

1. Infecții severe, active

2. Hepatită cronică VHB+ activă

3. Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului.

### V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ȘI EVALUARE RISC:

1. anamneza, examen clinic
2. hemoleucograma + formula leucocitară
3. examen medular

4. imunofenotiparea limfocitelor din sange si/sau maduva prin **citometrie în flux** sau
5. examen histopatologic + teste imunohistochimice
6. testele citogenetice si de biologie moleculara aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
8. **examele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
9. testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului (cel puțin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluati si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

## VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

### Premedicatie

Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

### Doze :

#### **LLC netratată anterior :**

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

#### **LLC refractara**

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate

perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

### **LLC recidivantă**

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

### **Mod de administrare :**

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluția pentru perfuzie se obține prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) și trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei inițiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacții rata de perfuzie va crește (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore și 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/oră cu o creștere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la **scăderea vitezei** de administrare a perfuziei.
  - În cazul unor **reacții adverse ușoare sau moderate**, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
  - În cazul unei **reacții adverse severe**, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

**Monitorizare :**

- Evaluare preterapeutică
  - Verificarea diagnosticului
  - Determinarea stadiului bolii – examen clinic, prezenta/absenta semne B, hemograma completa
  - Inregistrare status performanta (ECOG)
  - hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
  - alte analize de biochimie, functie renala, hepatica si ionograma
  - teste virale – AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
  - optional, deletia 17 / mutatie p53
  - evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc aparitie sindrom de liza tumorala cu preventia si tratarea acestuia
- Monitorizare hemoleucograma : a fost semnalata aparitia neutropeniei prelungite si a neutropeniei cu debut intarziat.
- Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne **de infecție cu virusul hepatitic B (VHB)** prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc **înainte de inițierea** tratamentului cu Ofatumumab.
  - În cazul pacienților cu dovezi ale unei **infecții anterioare cu VHB** (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicita consult gastroenterologie/boli infectioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.
  - Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie **monitorizați** pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B **în timpul tratamentului** cu Ofatumumab și **timp de 6-12 luni după** administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienții cu **antecedente de boală cardiacă** trebuie monitorizați atent.

**Modificari de doze :**

- toxicitate renala – nu sunt studii, nu se recomanda ajustarea dozelor in caz de insuficienta renala usoara sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatica – nu sunt studii, nu se recomanda ajustare doze

**VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

- Evaluarea eficacitatii terapeutice se face pe baza **criteriilor de răspuns** recomandate in Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working Group (**NCIWG**).

**VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- **Hipersensibilitate** la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.

- Reacții severe și recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de **leucoencefalopatie multifocală progresivă**.
- Reactivarea **hepatitei B** în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariția de **aritmii cardiace grave** sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

## IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.”

19. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 176 cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM se modifică și va avea următorul cuprins:

### „DCI: NILOTINIBUM

#### I. Indicație:

1. Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (**Ph+**)

#### II. Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienților **adulți** cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în **fază cronică, recent diagnosticată**,
- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază **cronică sau accelerată**, care prezintă **rezistență sau intoleranță** la terapie anterioară.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### IV. Tratament:

##### A. Doze:

- Doza recomandată de Nilotinib este:
  - **300 mg de două ori pe zi** la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de **primă linie**),
  - **400 mg de două ori pe zi** la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de **linia a doua**).
- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

##### B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul 1

## Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și /sau numărul de trombocite > 50 x 10 <sup>9</sup> /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și /sau numărul de trombocite > 20 x 10 <sup>9</sup> /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

\* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:
  - o trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
  - o dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.
- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**
  - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
  - o valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei** și ale concentrațiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice:**
  - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.



- valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

#### **V.Monitorizarea tratamentului :**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net)
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

#### **VI.Criterii de intrerupere a tratamentului:**

- Intoleranța la tratament
- Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

#### **VII.Prescriptori:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați ”

**20.** La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 178 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM, se modifică și va avea următorul cuprins:

#### **”DCI: RUXOLITINIBUM**

##### **I.Indicatie:**

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE).

##### **II.Criterii de includere:**

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
  - mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
  - mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

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

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alăptare

##### **IV.Criterii de diagnostic:**

**A. Mielofibroza primara ( Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):**

- **Criterii majore** (obligatorii):
  - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
  - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloide

- Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
  - Leucoeritroblastoză
  - Creșterea nivelului seric al LDH
  - Anemie
  - Splenomegalie palpabilă

**B. Mielofibroza secundara post Policitemia Vera (PV) si post Trombocitemie Esentiala (TE)**(Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- **Post PV:**

- **Criterii necesare** (obligatorii):
  - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
  - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
- **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
  - Anemia sau lipsa necesitatii flebotomiei în absenta terapiei citoreductive
  - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
  - Splenomegalie evolutiva
  - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate >10% in 6 luni, transpiratii nocturne, febra >37.5<sup>0</sup> de origine necunoscuta

- **Post TE:**

- **Criterii necesare** (obligatorii):
  - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
  - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
- **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 5):
  - Anemia și scaderea hemoglobinei fata de nivelul bazal
  - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
  - Splenomegalie evolutiva
  - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate, transpiratii nocturne, febra de origine necunoscuta
  - Valori crescute ale LDH

**V.Tratament:**

**Doze:**

- doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:
  - **15 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup>**, și
  - **20 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite de peste 200000/mm<sup>3</sup>**.
  - există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite **între 50000/mm<sup>3</sup> și <100000/mm<sup>3</sup>**. 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 **creșcute treptat** pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- Tratamentul trebuie **oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm<sup>3</sup>** sau al unui număr absolut de **neutrofile sub 500/mm<sup>3</sup>**. 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 100000/mm<sup>3</sup>**, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- 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**
- 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.
- 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.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

**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.

**Criterii de intrerupere a tratamentului:**

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt 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.
- Intoleranța la tratament

**VI.Prescriptori:**

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz )
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

21. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN se se modifică și va avea următorul cuprins:

„DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

**I.INDICAȚII TERAPEUTICE:**

- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar**:
  - o **după transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau
  - o **după cel puțin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**:
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar**.

**II.DIAGNOSTIC:**

**Diagnosticul patologic** trebuie realizat cu respectarea **clasificării OMS** dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodurilor limfatici.

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența **celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS)** reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **detectia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30)** este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor **investigații paraclinice și de laborator obligatorii**, necesare indicației terapeutice:
  - o **computer tomografie** al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
  - o **tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET)** pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
  - o datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
  - o **hemograma, proteina C reactiva, fosfatazei alcalina serica, lactat dehidrogenaza, enzimele hepatice și albumina**, sunt obligatorii;
  - o testări privind prezența **virusurilor hepatice B, C și HIV** sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
  - o **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);

- testarea **funcțiilor cardiace și pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
- chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea**, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un **expert hematopatolog** care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

### **III.CRITERII DE INCLUDERE:**

- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA** (transplant de celule stem autologe) **sau după cel puțin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți **adulți** cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
  - pacienții care nu au obținut remisiunea completa după terapia de prima linie
  - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de prima linie
  - pacienții care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).
  - pacienții care după recădere au avut simptome B înainte de transplantul autolog
  - pacienții care au avut două sau mai multe terapii de salvare anterior transplantului autolog
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**

### **IV.CRITERII DE EXCLUDERE:**

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

### **V.TRATAMENT:**

#### **DOZE:**

- **Doza inițială** recomandată de Brentuximab vedotin
  - Doza recomandată este de **1,8 mg/kg**, administrată ca **perfuzie intravenoasă** timp de **30 de minute** o dată **la 3 săptămâni**.
  - Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu **insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență hepatică** este de **1,2 mg/kg** corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
  - Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului

reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre **100 kg**.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

### **Ajustări ale dozei**

- Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ( $< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$ ;  $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) sau grad 2 ( $< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$ ;  $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$ );
  - se întrerupe doza până când toxicitatea devine  $\leq$  grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ( $< 1.000 - 500/\text{mm}^3$ ;  $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) sau 4 ( $< 500/\text{mm}^3$ ;  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul3 sau Gradul4.
    - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea  $\leq$  grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
  - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- Pacienții trebuie **monitorizați cu atenție** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția **leucoencefalopatiei multifocale progresivă** (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de

brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.
  - Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
  - Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
  - Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
  - Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)
  - Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
  - Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporeal crescut.
  - Atenție în cazul pacienților care respectă o **dietă cu restricție de sodiu**, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
  - Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.
  - Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- **Oprirea tratamentului** cu Brentuximab vedotin:
- **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
  - decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală** (lipsă răspuns);

## **VI. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală”

**22. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 215 cod (L01XE27) DCI: IBRUTINIBUM, se modifică și va avea următorul cuprins:**

## ”DCI: IBRUTINIBUM

### DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC) și
- limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- (1) pacienți **adulți** (peste 18 ani) cu **LLC** - în **monoterapie**, ca tratament de **primă linie**
- (2) pacienți **adulți** (peste 18 ani) cu **LLC** care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în **monoterapie**
- (3) pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **LCM** care **nu au răspuns** sau **au recăzut** după tratamentul administrat anterior - în **monoterapie**
- (4) **boala activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008** îndeplinit
- (5) **diagnostic confirmat** de LLC/ sau LCM (prin **imunofenotipare** prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu **imunohistochimie**)

### CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- Insuficiența hepatică severă clasa Child Pugh C

## TRATAMENT

### Doze

1. Pentru **LLC** doza de ibrutinib recomandată este de **420mg (3 capsule de 140mg) odata pe zi**, administrate oral
2. Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandată este de **560mg (4caps de 140mg) odata pe zi**, administrate oral

### Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral odata pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă.

### Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- La pacienții tratați cu IBRUTINIB este **contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.**

### Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie **întrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologică grd  $\geq 3$** , **neutropenie grd  $\geq 3$**  cu **infecție sau febră** sau



**toxicitate hematologica grd.4.** După rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grd1, tratamentul se reia cu aceeași doză. Dacă toxicitatea re apare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1caps(140mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsulă/zi.

- dacă toxicitatea persistă sau re apare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.
- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IBRUTINIB se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.
- **Interacțiuni medicamentoase** - Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă întreruperea temporară a ibrutinib sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atentă. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

### **Perioada de tratament.**

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ( PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI SI PERIODICITATE)**

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febra și infecții, sangerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă controlul lunar sau la nevoie mai frecvent, al hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitilor; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică (la aprecierea medicului) a EKG (pentru estimarea intervalului QT)..

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstitiala.

### **CRITERII DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficiența tratamentului cu ibrutinib in LLC și LCM se apreciază după:

- criterii hematologice: disparitia/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
- clinic: reducerea/disparitia adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

### **CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu ibrutinib se intrerupe:

- cand apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- cand apare toxicitate inacceptabila sau toxicitatea persista dupa doua scaderi successive de doza;
- cand pacientul necesita obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcina.

### **PARTICULARITĂȚI**

- **Limfocitoza** ca efect farmacodinamic
  - o după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IBRUTINIB, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială și un număr absolut  $> 5000/mcl$ ), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
  - o această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
  - o apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu IBRUTINIB (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

### **ATENȚIONARI SI PRECAUTII SPECIALE.**

- IBRUTINIB **nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilla.**
- **Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu** trebuie administrați concomitent cu IBRUTINIB. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.**
- Tratamentul cu IBRUTINIB **trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- și post-operator** în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de **leucostază** trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IBRUTINIB.
- In prezenta semnelor de boala pulmonara interstitiala (BPI) se intrerupe tratamentul cu ibrutinib si se administreaza tratament specific; daca simptomatologia persista se vor lua in considerare riscurile si beneficiile

tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.

- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib

## **PRESCRIPTORI**

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, sau oncolog”

**23.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 221 cod (R03AL05) DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT) se modifică și va avea următorul cuprins:

## **DCI: COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)**

### **I. Indicație terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

### **II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat >20PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
  - o dispnee
  - o și/sau tuse cronică
  - o și/sau producție de spută
  - o constricție toracică
- absența criteriilor de astm

### **III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1):
  - a) Grup GOLD B
    - pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
    - terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de  $\geq 2$ )
  - b) Grup GOLD C

- pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**

- Intoleranță la substanțele active sau l oricare dintre excipienți.
- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**

*Doze:* Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

*Durata:* Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbari).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

- a. Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

**VIII. Contraindicații:**

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

**IX. Prescriptori:**

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**ANEXA Nr. 1**

**Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT>10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0-1 și/sau CAT <10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT>10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

*Note:*

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1-4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20-30 minute după administrarea a 400 μg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

-spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC

-prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune

LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acțiune

ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

## ANEXA Nr. 2

### Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

<b>Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea</b>			
<b>EXEMPLU: Mă simt foarte bine</b>		<b>Mă simt foarte rău</b>	<b>SCOR</b>
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele	

		pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
<b>Scorul Total</b>			

### Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.”

24. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 223 cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB se modifică și va avea următorul cuprins:

#### „DCI: OBINUTUZUMAB

##### I. Indicația terapeutică

##### **Leucemie limfocitara cronică (LLC)**

Obinutuzumab administrat **în asociere cu clorambucil** este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) **netratată anterior** și cu **comorbidități** care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

##### II. Criterii de includere în tratament

- La pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici un tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.

##### III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea Obinutuzumab la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- Pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- Nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

#### IV. Tratament

##### Doze:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.
  - În **Ziua 1** din **primul ciclu** de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab. Se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
    - Dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
    - Dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în Ziua 2.
  - Schemă standard de tratament:
    - Ciclul 1 de tratament – va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
      - Ziua 1 – o parte a primei doze (100 mg)
      - Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) – restul primei doze, 900 mg
      - Ziua 8 – doză completă (1000 mg)
      - Ziua 15 – doză completă (1000 mg)
    - Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 – o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
      - Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

##### **Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)**

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [ $> 25 \times 10^9 /l$ ] și/sau insuficiență renală [ $Cl_{cr} < 70$  ml/min]) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare
- uricozurice (de exemplu, *alopurinol*) sau
- urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază* începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

##### **Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)**

- **Ziua 1, ciclul 1:**
  - corticosteroizi i.v: obligatoriu pentru pacienții cu LLC, - cu o ora înainte de

- Obinutuzumab (100mg prednison/prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral – cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000mg acetaminofen/ paracetamol)
  - antihistaminic – cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50mg difenhidramină)
  - **Ziua 2, ciclul 1:**
    - corticosteroizi i.v. – cu o oră înainte de Obinutuzumab (100mg prednison/ prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
    - analgezic/antipiretic oral – cu 30 minute înainte (1000mg acetaminofen/ paracetamol)
    - antihistaminic – cu 30 minute înainte ( 50mg difenhidramină)
  - se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

## V. Monitorizarea tratamentului

- Înainte de inițierea tratamentului:
  - Hemoleucogramă cu Formulă leucocitară
  - Biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze ( TGO, TGP), fosfataza alcalină.
  - Evaluare cardiologică ( EKG, ecocardiografie)
  - Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)
- Periodic:
  - Hemoleucograma cu formulă leucocitară
  - Biochimie: funcție renală ( creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
  - Ionograma: potasiu seric
  - Reevaluare cardiologică (EKG, Ecocardiografie) la nevoie
  - Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin) la nevoie

## VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsa de raspuns
- intoleranță

**VII. Prescriptori:** Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală.”

25. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 224 cod (L01XE24): DCI PONATINIB se modifică și va avea următorul cuprins:

### „DCI: PONATINIB

#### I. Indicații terapeutice

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I



- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

## II. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu **Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastica acută**, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:
  - leucemie mieloidă cronică (LMC )
  - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

## III. Criterii de excludere

- o copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- o alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- o gravide – decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

## IV. Tratament

### Doze

- doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

### Ajustari ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
  - o creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmaticice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1;

- Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;
- Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) <  $1,0 \times 10^9/l$  sau trombocite <  $50 \times 10^9/l$  sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
  - prima apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și trombocite  $\geq 75 \times 10^9/l$
  - a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  și trombocite  $\geq 75 \times 10^9/L$
  - a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și trombocite  $\geq 75 \times 10^9/l$
- în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).
- afectarea funcției hepatice: (creștere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib
  - apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
  - apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
  - apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib
  - creșterea AST sau ALT  $\geq 3 \times VN$  concomitent cu creșterea bilirubinei >  $2 \times VN$  și a fosfatazei alcaline <  $2 \times VN$ : se oprește administrarea ponatinib

## V. Monitorizarea tratamentului

### ▪ înaintea începerii tratamentului

- evaluarea funcției cardiace și vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcției hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.

### ▪ periodic

- hemoleucograma completă ( primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea raspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente.

#### VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- in cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reactii adverse severe ( pancreatita grad 4; insuficienta hepatica severa; ocluzie vasculara,etc.)
- in cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- esecul terapeutic este definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

26. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 225 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG se modifică și va avea următorul cuprins:

#### „ DCI: ELTROMBOPAG

##### I. Indicația terapeutică:

1. Eltrombopag este indicat pentru tratamentul **adultilor** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. Eltrombopag poate fi luat în considerare în tratamentul de linia a doua a adultilor **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

##### II. Criterii de includere în tratament:

1. pacienti **adulti** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. tratamentul de linia a doua a adultilor **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

##### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

##### IV. Tratament

###### Doze:

- o Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- o Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite

- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\mu\text{l}$ . Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.
- doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de un **comprimat de 50 mg** Eltrombopag pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, tailandezi sau coreeni) poate fi necesar să începerea tratamentului cu o **doză mai mică, de 25 mg**.

#### **Administrare:**

- se înghite comprimatul întreg, cu apă
- cu **4 ore înainte** de a lua Eltrombopag și timp de **2 ore după ce se** administrează Eltrombopag: **nu se consumă** nimic din următoarele:
  - **produse lactate**, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
  - **lapte sau cocteiluri de lapte**, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
  - **antiacide**, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac
  - unele **suplimente cu minerale și vitamine**, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc ; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.
- **administrarea medicamentului se va face imediat** ce s-a amestecat pulberea cu apă. Dacă nu se va administra **în maximum 30 minute**, va trebui preparată o nouă doză.

#### **Ajustarea dozelor:**

- ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

**Asociere:** Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

##### **Înainte de inițierea tratamentului**

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sange periferic)
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- la pacienții nesplectomiizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

##### **Periodic** (ritmicitate stabilită de medic):

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sange periferic) repetată la anumite intervale de timp .
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina), feritina (sau sideremie și CTLF),
- în caz de asociere interferon cu Eltrombopag se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea

- tratamentului cu Eltrombopag.  
- monitorizarea cardiacă

## VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag (Eltrombopag)

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- funcția hepatică trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și apoi periodic; tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3 \times$  LSVN la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3 \times$  față de valorile inițiale la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.
- la întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

## VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog. (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).”

27. La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 228 cod (J05AX65-G7) **DCI: Combinații (Ledipasvirum+Sofosbuvirum)**, punctul III, litera a, se modifică după cum urmează :

” a. Stabilirea etiologiei

- Anticorpi anti VHC- pozitivi
- Viremie detectabilă (peste limita de detecție-15 ul/ml – dar indiferent de valoare).”

28. După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 237, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 238 cod (A16AB10) DCI: VELAGLUCERASE ALFA cu următorul cuprins:

„**DCI: VELAGLUCERASE ALFA**

### I. Indicații

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienții care prezintă boala Gaucher de tip 1.

**II. Criterii de includere (prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii):**

**a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:**

- Retard de creștere
- Hepatosplenomegalia simptomatică
- Hb < 10g/dl

- trombocitopenia < 60.000/mm<sup>3</sup>
- neutrofile < 500/ mm<sup>3</sup> sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- boala osoasă simptomatică
- b. Criteriile de includere în terapia pentru adulți**
- Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
- Pancitopenie acută
- Hb < 8,5 g/dl
- Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup>
- număr de neutrofile < 500/ mm<sup>3</sup> sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

### III. Criterii de excludere din terapie

- Lipsa de complianță la tratament;
- Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greață, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi față de VPRIV.
- Absența unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U / kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătățiri sau înrăutățirea semnelor clinice și a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:
  - a) splenomegalia;
  - b) hepatomegalia;
  - c) boala osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologic);
  - d) hemoglobina (g/ dl);
  - e) numărul de trombocite (mii/mm<sup>3</sup>).

### IV. Tratament

Doza recomandată este de 30-60 unități/kg (în funcție de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 μm.

**Ajustările dozajului** pot fi făcute individual, în baza obținerii și menținerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unități/kg la fiecare două săptămâni.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerasă pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutați pe tratamentul cu velaglucerasă alfa (utilizând același dozaj și aceeași frecvență), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

### V. Monitorizarea pacienților afectați de boala Gaucher

#### Obiective terapeutice

##### 1. Anemia\*:

- hemoglobina trebuie să crească după 1-2 ani de TSE la:
  - ≥ 11 g/dl (la femei și copii);
  - ≥ 12 g/dl (la bărbați)

##### 2. Trombocitopenia\*:

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
  - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
  - la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia\*
  - obtinerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN <sup>1)</sup>
  - reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (dupa 1-2 ani de TSE)  
30-40% (dupa 3-5 ani de TSE)
4. Splenomegalia\*
  - obtinerea unui volum splenic  $\leq 2-8xN$  <sup>2)</sup>
  - reducerea volumului splenic cu: 30-50% (dupa primul an de TSE)  
50-60% (dupa 2-5 ani de TSE)
5. Dureri osoase\*
  - absente dupa 1-2 ani de tratament
6. Crize osoase\*
  - absente
7. Ameliorare neta a calitatii vietii
8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de crestere  
- pubertate normala

\* International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

### Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu boală Gaucher

	Pacienti fara terapie de substituție enzimatică		Pacienti cu terapie de substituție enzimatică				In momentul schimbarii dozei sau in prezenta unei complicatii clinice semnificative
			Care NU au atins tinta terapeutica		Care au atins tinta terapeutică		
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 3 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 12-24 luni		
<b>Hemoleucograma</b>							
<b>Hb</b>	X		X		X	X	
<b>Nr. trombocite</b>	X		X		X	X	
<b>Markeri biochimici Chitotriozidaza, sau alți markeri disponibili</b>	X		X		X	X	
<b>Evaluarea organomegaliei*</b>							
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X	
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X	X	X	
<b>Evaluarea bolii osoase</b>							
1. IRM **(sectiuni coronale; T1 si T2 ) a intregului femur (bilateral)		X		X	X	X	

2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)		X		X	X	X
- coloana vertebrala (LL)	X	X		X	X	X
- pumn si mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 14 ani)				X	X	X
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X		X	X	X
5. <b>Ecocardiografie inclusiv masurarea PSDV</b>		X		X	X	
Teste bio-umorale***	X			X	X	X
<b>Calitatea vietii</b>						
SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine)	X			X	X	X

\* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de **valoarea normala** corespunzatoare pacientului: pentru **ficat** =  $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$ ; pentru **splina** =  $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

\*\* IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de același medic specializat în această direcție, cu încadrare în grade de severitate Terk și stadii Dusseldorf

\*\*\*TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină

#### NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial in centrele județene nominalizate și anual în Centrul Național de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalului de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca.

**VI.Prescriptori:** medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, și pediatrie.”

**29.** După Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 238, se introduce un nou protocol, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 239 cod (M09AX03) DCI: ATALURENUM cu următorul cuprins:

#### „DCI ATALUREN

##### I.INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adauga tratamentului preexistent, incluzand tratamentul cu corticosteroizi., terapia fizica.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.



**Pacientilor, parintilor sau tutorilor legali (in funcție de varsta pacientului) trebuie sa li se prezinte criteriile de includere si excludere din tratamentul cu Ataluren, inainte de inceperea tratamentului !**

## **II.CRITERII DE INCLUDERE\***

- VARSTA: pacienți cu vârsta de 5 ani și peste
- DIAGNOSTIC : distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică)
- ETAPA EVOLUTIVA : pacientul trebuie sa aiba capacitate de deplasare pastrata (merge 10 pași fără sprijin)
- CONSIMTAMANT INFORMAT: tratamentul va fi inceput numai dupa ce pacientii /parintii sau tutorii au semnat consimtamantul informat privind administrarea medicamentului si criteriile de includere, excludere si oprire a tratamentului, precum si acceptul de a se prezenta periodic la evaluarile standardizate,, inainte de inceperea tratamentului

\*Pentru includerea in programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacientii peste 18 ani) din unul dintre Centrele de referinta nominalizate in Protocol va intocmi dosarul pacientului, care va fi trasmis medicului neurolog pediatru (inclusiv neuropsihiatri infantili) sau neurolog din teritoriu in vederea initierii tratamentului.

## **III.CRITERII DE EXCLUDERE**

- VARSTA : sub 5 ani
- DIAGNOSTIC : pacienții cu distrofie musculara Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens nu trebuie să primească ataluren
- Pacienti cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- ETAPA EVOLUTIVA : Pacienti cu distrofie Musculara Duchene care si-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pasi fara sprijin)
- CONSIMTAMANT INFORMAT : refuzul semnarii de catre pacienti/parinti, tutori a consimtamantului informat privind administrarea medicamentului si criteriile de includere, excludere si oprire a tratamentului, precum si a acceptarii de a se prezenta periodic la evaluarile standardizate, inainte de inceperea tratamentului

## **IV.CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI**

- Pacient necompliant la evaluarile periodice (mai puțin de 2 prezentari in 14 luni)
- Daca un pacient pierde ambulatia (de ex nu mai poate sta in picioare cu sustinere si devine complet dependent de scaunul rulant) pentru toate activitatile din casa sau din afara casei (cauza pierderii ambulatiei nefiind accident sau boala intercurenta), pentru o durata de timp mai mare de 6 luni, medicul trebuie sa discute cu familia oprirea tratamentului cu ataluren. Tratamentul trebuie oprit nu mai tarziu **de 6 luni** dupa ce a devenit non-ambulator. Urmarirea pacientilor se va face in continuare conform standardelor de ingrijire europene. Pacientii trebuie sa vina in continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare in 14 luni.
- Renunțare a pacientului
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicata. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

## V.DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei **doze totale zilnice de 40mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg. În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală/zi.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

### Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie

deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

## **VI.MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN**

**La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele :**

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei
- Creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele
- Evaluare clinica conform Fisei de evaluare clinica initiala

### **Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren :**

- In luna a 3 a si luna a 9 a a fiecarui an de tratament de catre medicul curant
- In luna a 6 a si luna a 12 a fiecarui an de tratament într-unul din Centrele de referinta pentru boli neuro-musculare

Evaluarea va cuprinde:

- Evaluare clinica conform fisei clinice de monitorizare (Fisa de evaluare clinica follow-up) la fiecare 3 luni, conform standardului de ingrijire
- la interval de la 6 luni:
  - creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C
  - tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc Ataluren concomitent cu corticosteroizi
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride

## **VII.PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică(inclusiv neuropsihiatrii infantili) cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului pentru initierea tratamentului este realizat in Centrul de referinta. Acesta se trimite impreuna cu pacientul in centrele de referinta de boli neuro-musculare. **Se completeaza fisa clinica de evaluare initiala.**
2. Recomadarea pentru initierea tratamentului se face de catre medicii din centrele de referinta de boli neuromusculare dupa evaluarea pacientului , intocmirea dosarului de initiere **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine** Se mentioneaza perioada pentru care va fi prescris tratamentul si care nu va fi mai mare de 6 luni.
3. Dosarul pacientului se transmite in copie medicului din teritoriul in vederea inițierii tratamentului –completarea Formularului specific in conformitate cu prevederile legale în vigoare și emiterea prescripției medicale electronice pe perioade de maxim 30/31 de zile.
4. Eliberarea medicamentului se face prin furnizorii de medicamente , respectiv farmaciile cu circuit deschis.
5. In luna a 6 a si luna a 12 a fiecarui an de tratament se face evaluare multidisciplinara in centrul de referința conform standard of care. Medicul curant va transmite centrului de referința o copie după evaluarea la 3 luni, respectiv după evaluarea la 9 luni. Centrul de referința transmite medicului curant

recomandarea de continuare a medicației pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

**MENTIUNE** - medicul curant din teritoriu va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației de o perioadă 0-6 luni sau eveniment advers major sau reacție alergică la medicate - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru și va trimite pacientul la Centrul de referință pentru reevaluare. În caz de deces al pacientului – medicul curant va anunța imediat centrul de referință.

#### **Centre de referință pentru boli neuromusculare**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. dr. Al. Obregia" București - Secția clinică de neurologie pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția clinică de neurologie pediatrică
- Spitalul Universitar de Urgență București – Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă)

#### **DOSARUL DE INITIERE A TRATAMENTULUI VA CONȚINE URMĂTOARELE DOCUMENTE:**

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
- Fișa clinică de evaluare inițială
- Consimțământul informat al părintelui (tutorei legale) al copilului sau al pacientului (dacă are vârsta peste 18 ani)
- buletin de testare genetică care să ateste distrofiile musculare Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnată și parafată de un medic specialist genetician
- buletinele investigațiilor paraclinice și a explorărilor funcționale prevăzute în Fișa clinică de evaluare inițială

## Anexa 1

Centrul de referinta pentru boli neuromusculare.....

**Fisa clinica de evaluare initiala in vederea includerii in tratament cu Ataluren a pacientilor cu Distrofie musculara progresiva tip Duchenne/Becker**

**Nume**  
**Prenume**

**Data evaluarii**

**Diagnostic**

**Data nasterii**

**Adresa**

**Telefon**

**Nume mama**

**Nume tata**

**Frati (nume, varsta)**  
**Surori (nume, varsta)**  
**Arbore genealogic**

**Antecedente heredocolaterale de boala musculara**

**Antecedente fiziologice**

**DPM**

**Varsta la care a fost diagnosticat**

**Institutia unde a fost diagnosticat**

**ISTORIC**

- motivul prezentarii la medic
- Elementele de debut pot fi:
  - deficit muscular

- hipertrofie musculara
- mers pe varfuri
- mialgii/crampe
- mioglobinuria
- disfunctie cognitive
- intarziere in dezvoltarea psihomotorie
- CK crescute asimptomatic
- Complicatii la anestezie
- Diagnostic prenatal

### EXAMEN CLINIC:

- **Greutate**
- **Inaltime**
- **Perimetru cranian**
- **evaluarea fortei musculare:** se va folosi scala de evaluare de la 0-5 (Medical Research Council of Great Britain)

0 – nu se detecteaza activitate musculara

1 – o contractie foarte greu detecatabila

2 – miscarile se pot efectua doar in planul gravitational

3 – miscari antigravitationale posibile, dar nu impotriva rezistentei

4 – miscari impotriva rezistentei dar cu forta mai mica decat normal

5 – forta normala

<b>Mers</b>		
<b>Manevra Gowers</b>		
<b>Forta musculara segmentara Centura pelvina</b>	<b>Stanga</b>	<b>Dreapta</b>
	<b>Pozitie sezanda</b>	
<b>Flexia coapsei</b>		
<b>Extensia gambei</b>		
<b>Flexia dorsala</b>		
<b>Eversia plantei</b>		
<b>Inversia plantei</b>		
	<b>Decubit ventral</b>	
<b>Extensia coapsei</b>		
<b>Flexia gambe</b>		
<b>Flexia plantara a picior</b>		
	<b>Decubit lateral</b>	
<b>Abductia coapsei</b>		
	<b>Pozitie sezanda</b>	
<b>Forta musculara centura scapulara</b>		
<b>Abductia umar</b>		
<b>Flexia cot (antebrat)</b>		
<b>Flexia mainii</b>		

<b>Extensia mainii</b>		
<b>Abductia policelui</b>		
	<b>Decubit ventral</b>	
<b>Rotatia externa umar</b>		
	<b>Decubit dorsal</b>	
<b>Extensia antebrat</b>		
	<b>Decubit ventral</b>	
<b>Extensia gat</b>		
	<b>Decubit dorsal</b>	
<b>Flexia gat</b>		
<b>ROT membre superioare</b>		
<b>ROT membre inferioare</b>		
<b>Hipertrofie muschi</b>		
<b>Atrofii</b>		
<b>Tulburari trofice (contracturi)</b>		
<b>Scolioza</b>		

➤ **Evaluare functionala:**

<b>Umeri și membre superioare</b>	
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului	
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori	
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)	
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml	
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa	
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale	
<b>Solduri și membre inferioare</b>	
1. Merge și urcă scările fără ajutor	
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor	
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde	
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările	
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările	
6. Merge doar cu ajutor	
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile	
8. Este imobilizat la pat	

➤ **Evaluare functionala (timp in sec)**

- se ridica din decubit ventral
- alearga 9 m

- urca 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu)
- **Test mers timp de 6 minute (in metri)**
- **Evaluarea functionala va fi completata cu Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment (pentru comparatie cu studii europene in desfasurare) – existenta in anexa)**
- **Examen psihologic:**
  - QI
  - Tulburari de vorbire
  - Tulburari de comportament
  - ADHD
  - Autism
  - Tulburare pervaziva de dezvoltare
  - Tulburare depresiva
  - Tulburare de invatare
  - Intarziere mintala
- **Tulburari de somn**

## **EXAMENE PARACLINICE**

- **Teste genetice**
  - ca prim test diagnostic
  - al doilea test diagnostic
  - ce metoda s-a folosit
  - Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei
- **Uzuale (pentru statusul biologic)**
- **Transaminaze**
- **Enzime musculare**
- **Creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C**
- **Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele**
- **Biopsie musculara**
  - ca prim test diagnostic (inaintea testarii genetice)



- ca al doilea test diagnostic (dupa testarea genetica)
- muschiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muschi)
- data biopsiei (varsta la care s-a efectuat)
- nu s-a efectuat
- **Rezultat biopsie musculara (daca s-a efectuat)**
  - Imunohistochimie
  - Testare prin metoda Immunoblot (western blot)
  - Cantitate de distrofina – Normala/scazuta/nu s-a efectuat
  - Marimea distrofinei –
  - Daca avem un raport in % -
  - Utrofina- prezenta/absenta/modificata cantitativ
- **Evaluare cardiaca**
  - EKG
  - Ecografie cardiaca: Fractia de ejectie a VS
- **Evaluarea functiei respiratorii** (dupa varsta de 6 ani in functie de intelect si cooperare)
  - Spirometrie: capacitate vitala, volumul expirator fortat

## **ALTE PROBLEME MEDICALE (FRACTURI, ETC)**

### **Evaluare frate**

- clinica
- CK
- genetica

### **Evaluare sora**

### **Evaluare mama**

- clinica
- CK
- Genetica

**Consimtamantul de la parinti si/sau pacient de a inregistra datele in registrul national**

### **TRATAMENT CORTICOTERAPIC:**

- **Tip corticoterapie, doza, de cand ia tratament.....**

➤ **Reactii adevorse.....**

➤ **Alte tratamente.....**

**SE RECOMANDA:**

**ATALUREN – doza .....**

Medic centru de referinta,  
Sematura, parafa

Data completarii Fisei de initiere,

## Anexa 2

Unitatea sanitara .....

Centrul de referinta pentru boli neuromusculare.....

**Fisa clinica de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculara progresiva tip  
Duchenne/Becker in tratament cu Ataluren**

**Tip evaluare**

Medic curant:  3 luni  9 luni anul tratamentului cu Ataluren (1, 2,...).....

Centrul de referinta  6 luni  12 luni anul tratamentului cu Ataluren (1, 2,...).....

**Nume****Prenume****Data evaluarii****Data nasterii****Adresa****Telefon****Nume mama****Nume tata****Varsta la care a fost diagnosticat****EXAMEN CLINIC<sup>1</sup>**

- **Greutate**
- **Inaltime**
- **Perimetru cranian**
  
- **evaluarea fortei musculare:** se va folosi scala de evaluare de la 0-5  
(Medical Research Council of Great Britain)

0 - nu se detecteaza activitate musculara

1- o contractie foarte greu detecatbila

2 – miscarile se pot efectua doar in planul gravitational

3 – miscari antigravitationale posibile, dar nu impotriva rezistentei

4 – miscari impotriva rezistentei dar cu forta mai mica decat normal

5 – forta normala

<b>Mers</b>	
<b>Manevra Gowers</b>	

<sup>1</sup> Se completează la evaluarile de 3, 6 , 9 si 12 luni ale fiecarui an de tratament cu Ataluren

Forta musculara segmentara Centura pelvina	Stanga	Dreapta
		Pozitie sezanda
Flexia coapsei		
Extensia gambei		
Flexia dorsala		
Eversia plantei		
Inversia plantei		
	Decubit ventral	
Extensia coapsei		
Flexia gambe		
Flexia plantara a picior		
	Decubit lateral	
Abductia coapsei		
	Pozitie sezanda	
Forta musculara centura scapulara		
Abductia umar		
Flexia cot (antebrat)		
Flexia mainii		
Extensia mainii		
Abductia polixelui		
	Decubit ventral	
Rotatia externa umar		
	Decubit dorsal	
Extensia antebrat		
	Decubit ventral	
Extensia gat		
	Decubit dorsal	
Flexia gat		
ROT membre superioare		
ROT membre inferioare		
Hipertrofie muschi		
Atrofii		
Tulburari trofice (contracturi)		
Scolioza		

➤ **Evaluare functionala:**

<b>Umeri și membre superioare</b>	
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului	
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori	

3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)	
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml	
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa	
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale	

<b>Șolduri și membre inferioare</b>	
1. Merge și urcă scările fără ajutor	
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor	
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde	
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările	
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările	
6. Merge doar cu ajutor	
7. Este imobilizat în scaunul cu roțile	
8. Este imobilizat la pat	

➤ **Evaluare functionala (timp in sec)**

- se ridica din decubit ventral
- alearga 9 m
- urca 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu)

➤ **Test mers timp de 6 minute (in metri)**

➤ **Evaluarea functionala va fi completata cu Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment (pentru comparatie cu studii europene in desfasurare) – existenta in anexa)**

➤ **Examen psihologic**

– QI

- Tulburari de vorbire
- Tulburari de comportament
- ADHD
- Autism
- Tulburare pervaziva de dezvoltare
- Tulburare depresiva
- Tulburare de invatare

- Intarziere mintala

- **Tulburari de somn**
- **Tensiunea arterială sistolică și distolică** în stare de repaus ( la bolnavii cu nmDMD care primesc Ataluren concomitent cu corticosteroizi)....
- **Alte probleme medicale (fracturi, etc)**

### **EXAMENE PARACLINICE<sup>2</sup>:**

- **la evaluarile de 6 si 12 luni**
  - Uzuale (pentru statusul biologic)
  - creatinina serică, azot ureic sanguin și monitorizarea cistatinei C
  - Transaminaze
  - Enzime musculare
- **la evaluarea de 12 luni:** colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride
- **Evaluare cardiaca – la evaluarea de 12 luni**
  - **EKG**
  - **Ecografie cardiaca:** Fractia de ejectie a VS

### **Nota:**

- evaluarea cardiaca la 2 ani sub varsta de 10 ani
- dupa varsta de 10 ani evaluare cardiaca completa o data pe an
- evaluare cardiaca completa la aparitia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete si nespecifice: scadere in greutate, tuse, varsaturi, ortopnee) de catre un specialist cardiolog pentru tratament de specialitate
- pacientii care au tratament cu prednison necesita o supraveghere mai atenta cardiaca datorita cresterii in greutate si HTA
- trebuie facuta inainte de orice interventie chirurgicala majora si intraoperator

- **Evaluarea functiei respiratorii - dupa varsta de 11 ani- periodicitate anuala, la evaluarea de 12 luni**

-Spirometrie: capacitate vitala, volumul expirator fortat

### **TRATAMENT CORTICOTERAPIC:**

- **Tip corticoterapie, doza, de cand ia tratament.....**
- **Reactii adeverse.....**
- **Alte tratamente.....**

---

<sup>2</sup> Se completează la evaluările de 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren

**SE RECOMANDA<sup>3</sup>:**

- continuarea tratamentului cu ATALUREN – doza .....
- intreruperea tratamentului cu Ataluren

Medic curant/ medic Centru de referinta,  
Sematura, parafa

Data completarii Fisei de monitorizare,

---

<sup>3</sup> Se completeaza doar la evaluarile de 6 si 12 luni, efectuate in Centrul de referinta

**FORMULAR PENTRU CONSIMTAMANTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE  
MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA  
NIVELUL GENEI DISTROFINEI nmDMD)  
Privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI  
....., parinte/tutore legal al copilului

....., cu CNP .....diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de catre ..... privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA)

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 5 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului, a primei și singurei terapii medicamentoase pentru distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) cefalee, greață, vărsături  
Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10) apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă copilul e alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă copilul primește tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.



Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul a luat sau s-ar putea să ia alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă copilul se afla în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsăturii de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă să se efectueze analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă copilul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 sau la 12 luni, conform protocolului. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant, la evaluările de bilanț clinic ale medicului curant din luna a 3-a și luna a 9-a a fiecărui an de tratament, la evaluările multidisciplinare din Centrul de referință unde s-a confirmat diagnosticul din luna a 6-a și luna a 12-a a fiecărui an de tratament sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu, sau la solicitarea medicului curant sau a medicului din Centrul de referință.

In situatia in care in mod nejustificat nu voi respecta obligatiile asumate, inclusiv de a ma prezenta sistematic cu copilul meu la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic si care mi-au fost comunicate de catre medicul curant pentru distrofia musculara Duchenne, medicul din Centrul de referinta are dreptul de a exclude copilul meu din tratament - asa cum este stipulat in PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARA DUCHENNE.

In cazul in care evolutia clinica este nefavorabila (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni) medicul curant, impreuna cu medicul din Centrul de referinta pot opta pentru intreruperea tratamentului cu ataluren.

**Sunt de acord sa respect conditiile de includere in Sub-Programul National de Tratament al distrofiei musculare Duchenne in vederea initierii tratamentului cu : ATALUREN (TRANSLARNA)**

**Inainte de a incepe tratamentul, ma voi prezenta impreuna cu copilul meu la medicul curant in vederea instructajului efectuat de medic si asistenta medicala privind modul de administrare**

**Data:**

**Pacient :  
Semnatura**

**Parinte/ Tutore legal:  
Semnatura**

**Medic c Centru de referinta:  
Semnatura**

## Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment

Activitate	Instrucțiuni pt pacient	Pozitie de start/ detalii test	Comentarii
1.Ortostațiune	Poti sta in picioare? Pt cat mai mult timp si cat mai linistit	Picioarele apropiate, calcaiele pe podea, bratele pe langa corp; Fara pantofi	Cel mai bine pe podea, nu pe covor (suprafata aleasa trebuie pastrata pe parcursul intregii testari) Minim 3 sec pt 2 puncte
2.Mers	Poti merge de la punctual A la B?	Merge fara ciorapi/pantofi, distanta suficienta pentru a observa "mersul normal" pt pacient	O evaluare corecta este necesara pt scoring; Daca pacientul merge de obicei pe varfuri, dar ocazional/la cerere poate pune intreaga planta pe sol- va primi 1 punct. <b>Se noteaza daca merge 10 m.</b>
3.Ridicarea de pe scaun	Poti sa te ridici de pe scaun, cu bratele flectate?	Din pozitia sezand cu genunchii flectati la 90*, cu plantele pe podea/suport	Se foloseste un scaun/un suport ajustabil inaltimii; bratele trebuie mentinute pe langa corp pt 2 puncte
4.Stat intr-un picior: drept	Poti sta intr-un picior (drept)? Cat timp?	Minim 3 sec pt 2 puncte Fara pantofi	Cel mai bine pe podea, nu pe covor (suprafata aleasa trebuie pastrata pe parcursul intregii testari)
5. Stat intr-un picior: stang	Poti sta intr-un picior (stang)? Cat timp?	Minim 3 sec pt 2 puncte Fara pantofi	Cel mai bine pe podea, nu pe covor (suprafata aleasa trebuie pastrata pe parcursul intregii testari)
6.Urcarea cu un picior pe suport: drept	Poti sa urci pe cutie folosind piciorul drept primul?	Pozitionare cu fata spre cutie (~15 cm inaltime)	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
7. Urcarea cu un picior pe suport: stang	Poti sa urci pe cutie folosind piciorul stang primul?	Pozitionare cu fata spre cutie (~15 cm inaltime)	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
8.Coborarea de pe suport: cu piciorul drept	Poti sa cobori de pe cutie folosind piciorul drept primul?	Stand pe cutie paseste in fata. Inaltimea suportului~ 15 cm	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
9. Coborarea de pe suport: cu piciorul stang	Poti sa cobori de pe cutie folosind piciorul stang primul?	Stand pe cutie paseste in fata. Inaltimea suportului~ 15 cm	Putem folosi un suport cu inaltime ajustabila / "improvizam"
10. Ridicarea in sezut	Te poti ridica in sezut din pozitia intins?	Intins pe spate, fara perna	Daca se intoarce in pronatie/cu fata spre podea in timpul ridicarii- va primi 1 punct
11. Ridicarea de pe podea	Te poti ridica de pe podea, din pozitia intins, cu un ajutor cat mai mic? cat de repede?	Intins pe spate,cu bratele pe langa corp,picioarele intinse, fara perna	Se incearca initial fara obiecte ajutatoare; daca se foloseste un scaun-nu se mai cronometreaza
12.Ridicarea capului	Poti ridica capul pentru ati privii degetele, pastrand bratele flectate	Intins pe spate,pe covor, fara perna	Manevra " barbia in piept"-Pacientul va mentine bratele incrucisate pe piept(evitam sa se ajute)-trebuie sa isi priveasca detele( ne asiguram ca flecteaza capul)
13.Statul pe calcaie	Poti sta pe calcaie?	Ortosatism pe podea; fara pantofi	Privim inversia:daca inversia este importanta, dar picioarele raman ridicate- 1 punct; daca realizeaza doar inversia, cu sprijin pe marginea laterala a piciorului- 0 puncte
14.Saritura	Cat de sus poti sa sari?	Ortosatism pe podea, fara pantofi cu picioarele cat mai apropiate	Saritura inalta,nu in fata; Mici miscari inainte-inapoi sunt acceptate
15.Saritura intr-un picior (drept)	Poti sari intr-un picior? (dreptul)	Pozitie de ortostatism pe podea, pe piciorul drept; fara pantofi	Trebuie desprins clar piciorul de pe podea pt 2 puncte
16. Saritura intr-un picior(stang)	Poti sari intr-un picior? (stangul)	Pozitie de ortostatism pe podea, pe piciorul drept; fara pantofi	Trebuie desprins clar piciorul de pe podea pt 2 puncte
17.Alergare (10m)	Alearga cat de repede poti pana la ... (stabilim un punct)	Stabilim strict distanta de 10m pe un coridor; utilizam un cronometru; stabilim daca poarta pantofi/nu;	"Duchenne jog"-nu este o alergare adevarata, dar este mai mult decat un mers. Tipic: utilizarea excesiva a bratelor, rotatia trunchiului, leganare

### SCOR

Activitate	2	1	0	Comentarii
1.Ortostatiune	Sta drept, linistit si simetric, fara miscari compensatorii (cu calcaiele pe sol)- min 3 sec	Reuseste sa stea cu o compensare( pe varfuri/cu membrele in abductie/ cu fundul inapoi)- min 3 sec	Nu poate sta linistit/independent; necesita support( chiar minim)	
2.Mers	Merge cu pattern calcai-degete/"flat-footed"	Mers digitigrad persistent/ din obisnuinta; incapabil sa mearga in modul calcai-degete	Pierderea mersului independent- poate folosi mijloace ajutatoare/merge pe distante scurte cu ajutor	
3.Ridicarea de pe scaun	Pastreaza bratele flectate.Pleaca din pozitia cu genunchii flectati la 90; picioarele pe podea/suport	Cu ajutor pe coapse/ impingerea pe scaun/intoarcera in pronatie	Nu se poate ridica	
4.Stat intr-un picior: drept	Poate sta, relaxat- 3 sec	Poate sta, dar pt timp foarte scurt/ necesita o fixare mai buna(genunchiul usor addus/alt ajutor)	Nu poate sta intr-un picior	
5. Stat intr-un picior: stang	Poate sta, relaxat- 3 sec	Poate sta, dar pt timp foarte scurt/ necesita o fixare mai buna(genunchiul usor addus/alt ajutor)	Nu poate sta intr-un picior	
6.Urcarea cu un picior pe suport: drept	Un pas in fata, fara ajutor	Se urca dintr-o parte/ cu ajutor	Nu poate urca pe suport	
7. Urcarea cu un picior pe suport:	Un pas in fata, fara ajutor	Se urca dintr-o parte/ cu ajutor	Nu poate urca pe suport	

stang				
8.Coborarea de pe suport: cu piciorul drept	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Nu poate efectua miscarea	
9. Coborarea de pe suport: cu piciorul stang	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Cu fata inaine, coboara , controland greutatea cu piciorul drept; fara ajutor	Nu poate efectua miscarea	
10. Ridicarea in sezut	Din pozitia intins cu fata in sus se ridica- se poate ajuta cu o mana	Se ajuta singur: se impinge cu un picior/ se ridica in 'capul mainilor'/ flexia capului spre podea	Nu poate efectua miscarea	
11. Ridicarea de pe podea	Din pozitia decubit dorsal- manevra Gowers absenta	Gowers pozitiv	Se ajuta cu un obiect(ex: scaun)/ nu poate	Timp: (00.0sec)
12.Ridicarea capului	Din pozitia decubit dorsal capul trebuie ridicat pe linia mediana. Barbia trebui e pusa in piept	Capul este ridicat, dar prin flexia intr-o parte/fara flexia gatului	Nu poate efectua miscarea	
13.Statul pe calcaie	Ambele picioare trebuie sa stea numai pe calcaie, simultan. Se accepta mici pasi pentru a mentine echilibrul, timp de 3 sec	Fixeaza coapsele si ridica doar antepiciorul	Nu poate efectua miscarea	
14.Saritura	Ridicarea de pe podea cu ambele picioare simultan;	Sare cu cate un picior alternativ	Nu poate efectua miscarea	
15.Saritura intr-un picior (drept)	Ridicarea de pe podea cu intreaga talpa	Poate indoi genunchiu sis a ridice calcaiul, dar nu ridica in totalitate piciorul	Nu poate efectua miscarea	
16. Saritura intr-un picior(stang)	Ridicarea de pe podea cu intreaga talpa	Poate indoi genunchiu sis a ridice calcaiul, dar nu ridica in totalitate piciorul	Nu poate efectua miscarea	
17.Alergare (10m)	Ambele picioare parasesc solul(nu exista o etapa, in timpul alergarii, in care ambele picioare sa fie pe sol	'Duchenne jog'	Merge	Timp: (00.0 sec)



---

---

**EDITOR: GUVERNUL ROMÂNIEI**

---



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.I.F. RO427282,  
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea” București  
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București  
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)

Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: [marketing@ramo.ro](mailto:marketing@ramo.ro), internet: [www.monitoruloficial.ro](http://www.monitoruloficial.ro)

Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,  
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 021.401.00.70, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.

