

ORDIN nr. 728/1371 din 18 august 2025 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. [564/499/2021](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. [720/2008](#), și a normelor metodologice privind implementarea acestora

Văzând Referatul de aprobare nr. 728 R din 18.08.2025 al Direcției generale asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 6.245 din 21.08.2025 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. [95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. [720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

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

Art. I

Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. [564/499/2021](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată

prin Hotărârea Guvernului nr. [720/2008](#), și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei^{*)} care face parte integrantă din prezentul ordin.

^{*)} - Anexa se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 791 bis, care se poate achiziționa de la Centrul pentru relații cu publicul din șos. Panduri nr. 1, bloc P33, parter, sectorul 5, București.

Art. II

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

p. Ministrul sănătății,
Claudiu Constantin Damian,
secretar de stat
Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Horațiu-Remus Moldovan

Publicat în Monitorul Oficial cu numărul 791 din data de 25 august 2025



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 193 (XXXVII) — Nr. 791 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Luni, 25 august 2025

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 728/1.371/2025 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora	3-115
--	-------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Nr. 728 din 18 august 2025

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 1.371 din 21 august 2025

ORDIN

privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

Văzând Referatul de aprobare nr. 728 R din 18.08.2025 al Direcției generale asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 6.245 din 21.08.2025 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

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

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

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

Art. I. — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Claudiu Constantin Damian,
secretar de stat

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Horațiu-Remus Moldovan

*) Ordinul nr. 728/1.371/2025 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 791 din 25 august 2025 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXĂ

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

1. La anexa nr. 1, după poziția 375 se introduce o nouă poziție, poziția 376, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
376	J06BA01-PDIC	DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

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

I. Indicații:

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

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

II. Criterii de includere

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

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

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

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

***) Observație:**

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

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu:** *boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison* (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- ***În prima etapă*** a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (***etapa de inducție*** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):
 - ***nivolumab 3 mg/kg***, perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***;
 - ***ipilimumab 1 mg/kg*** perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***
- ***În etapa a doua*** a regimului terapeutic va fi administrat ***doar nivolumab*** în monoterapie (***etapa de întreținere***), prima doză de nivolumab trebuie administrată:
 - la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată ***doza de 240 mg***, administrată intravenos ***în 30 minute***, la fiecare ***2 săptămâni***;
 - **SAU**
 - la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată ***doza de 480 mg***, administrată intravenos ***în 60 minute***, la fiecare ***4 săptămâni***
- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.***

- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
- Nu se recomandă reducerea dozelor.
- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1-4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer)- pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatică, etc
- Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

V. Monitorizarea tratamentului:

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori

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

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

I. Indicație

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

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

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere:

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

IV. Tratament și mod de administrare

a) Doze recomandate:

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

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

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

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

b) Durata tratamentului:

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

c) Mod de administrare:

• NIVOLUMAB

- se poate utiliza Nivolumab 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumab 100 mg și 40 mg, în funcție de achiziții și stocurile existente
- este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)

- perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm
- doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%)
- Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite

• IPILIMUMAB

- poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.

d) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea Tratamentului

- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament și apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuată evaluarea imagistica vor fi stabilite de către medicul curant, în funcție de particularitățile pacientului respectiv).
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori: medicii cu specialitatea oncologie medicală.

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

I. Indicații:

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

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

II. Criterii de includere

Indicația 1:

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Indicația 2:

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerezecabil sau metastazat MSI-H/dMMR care nu au primit tratament pentru boală nerezecabilă sau metastatică
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în decurs de peste 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența MSI-H sau dMMR.

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

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea

imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***

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

Doze:

Indicația 1:

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

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

Indicația 2:

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

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 480mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare

redușă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm. Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

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

Reacțiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente (>20%) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%). Reacțiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacțiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

- Mezoteliome primitive peritoneale, pericardice și testiculare (tunica vaginalis)
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze:

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

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

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

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

Incidența reacțiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab; reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad care au condus la întreruperea tratamentului au fost colita și diareea. La pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab, cele mai frecvente reacții adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotiroidismul/tiroidita (12%) și diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacții adverse mediate imun de grad 3 sau 4 au fost hepatita (5%), diaree/colită (4%) și erupțiile cutanate (3%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

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

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Pacienți cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze:

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

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

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

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

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greața (31%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra (25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipația (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) și amețelile (11%).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

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

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCER PULMONAR (face obiectul unui contract cost –volum)

I. Indicații

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (**nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp**).
2. În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.
4. În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină.
5. În asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți.

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

II. Criterii de includere

- În monoterapie, tratament de primă linie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv, cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată.
- În asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid metastatic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.
- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității). Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia.

- În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1.
- În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici, confirmat histopatologic, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete (R0), indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, fără radioterapie neoadjuvantă și/sau chimioterapie neoadjuvantă anterioară și fără radioterapie adjuvantă anterioară sau planificată pentru afecțiunea malignă actuală. Pacienții pot primi sau nu chimioterapie adjuvantă, conform recomandării medicului curant, dar nu mai mult de 4 cicluri.

Pacienții sunt stadializați conform AJCC ediția a-8-a, iar pacienții eligibili pentru pembrolizumab în adjuvantă sunt următorii:

- Stadiul IIA cu risc crescut, definit prin tumori > 4cm: T2b, N0, M0;
- Stadiul IIB: T1, N1, M0; sau T2, N1, M0; sau T3, N0, M0;
- Stadiul IIIA: T1, N2, M0; sau T2, N2, M0; sau T3, N1, M0; sau T4, N0, M0; sau T4, N1, M0;
- Stadiul IIIB: doar T3, N2, M0.
- În asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant pentru pacienții cu NSCLC netratat anterior și rezecabil, care prezintă risc crescut de recurență [stadiile II, IIIA sau IIIB rezecabil (T3-4N2)] conform stadializării AJCC ediția a 8-a,] indiferent de expresia tumorală PD-L1.

Pentru toate indicațiile:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

Nota: pentru Pembrolizumab în neoadjuvantă/adjuvantă – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjamentelor ALK la pacienții cu adenocarcinom și carcinom scuamos nefumatori sau care nu mai fumează de mult timp.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții.
- Sarcina.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Mutații activatoare EGFR sau rearanjamente ALK – **pentru indicațiile prevăzute la pct.1 și 2, respectiv 4 și 5.**

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV.
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IIA-IIIB cu risc crescut de recurență (a se vedea mai sus subcategoriile stadiale eligibile pentru pembrolizumab in adjuvanta), în urma rezecției complete.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare).

La administrarea pembrolizumab ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, pembrolizumab trebuie administrat primul.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul adjuvant al NSCLC, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumab ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 4 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 13 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 7 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.

Pacienții care nu au efectuat intervenția chirurgicală din alte motive în afara de progresia bolii sau boala metastatică (cum ar fi refuzul pacientului, decizia medicului, comorbiditate, dar fără a se limita la acestea) pot primi radioterapie și continua tratamentul în adjuvanta cu pembrolizumab.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun*Considerații generale*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab au apărut reacții adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun, care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei, dar cu continuarea acesteia timp de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată de KEYTRUDA, dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- *Pneumonită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- *Colită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3. Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- *Hepatită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- *Nefrită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

- *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab a fost raportată insuficiență suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de

tratament de substituție hormonală. În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Hipotiroidismul este raportat mai frecvent la pacienții cu HNSCC care au efectuat anterior radioterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 . Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4, care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

- *Alte reacții adverse mediate imun*

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză, encefalită, mielită, vasculită, colangită sclerozantă, gastrită, cistită non-infecțioasă și hipoparatiroidism.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

- *Reacții asociate administrării în perfuzie*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie. În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral

puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3) cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la aceasta regula, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.
- După 1 an în cazul tratamentului adjuvant al NSCLC.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți și adolescenți:

Indicația 1- monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil și metastatic)

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecție completă.

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

II. Criterii de includere

Pentru indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
- Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 – (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

** In cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii și încadrarea într-una dintre indicații)
- Evaluare biologică – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată pentru pacienții adulți este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** în doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Doza recomandată în monoterapie la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporală (GC) (pană la maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pentru **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab **până la progresia bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienții stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, în funcție de posibilitățile tehnice locale și de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat **până la recurența bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile** sau **pentru o durată de până la un an**.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Consult interdisciplinar – ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) **in absenta beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)** – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă (**indicația 2**) **se va opri după 12 luni**, în absența progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulți.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică pentru pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

3. CARCINOAME UROTELIALE (fac obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.
2. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) ≥ 10 .

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicația 1:

- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior pentru această indicație cu un regim pe bază de săruri de platină.
- Sunt eligibili pacienți care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină și care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.

Pentru indicația 2:

- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și netratat anterior pentru această indicație și care nu sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de cisplatină.
- Tumoră urotelială local avansată, nerezecabilă sau metastatică ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Pentru ambele indicații:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală.
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS – Combined Positive Score) < 10 pentru indicația prevăzută la pct. 2.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție

HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecțiunii).
- Evaluarea criteriilor de inegibilitate pentru tratamentul cu cisplatin (**indicația 2**) – evaluare clinică și paraclinică pentru contraindicațiile menționate în RCP-ul produsului cisplatin.
- Expresia PD-L1 cu un CPS ≥ 10 (**indicația 2**).
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de co-morbiditățile existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

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

cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la 8-16 săptămâni și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun- a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puțin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta peste 3 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar:
 - la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat sau
 - care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puțin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată

a) Pacienti adulti

- 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**
- 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

b) Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste

- 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute

c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum și administrarea se vor face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Modificarea dozei

- NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
- poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacții adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1 *
	Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1 *
	Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1 *
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficiență suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală
	Insuficiență suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1 * Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durata ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurență de gradul 3	Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul
		Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacții adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Național al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

- Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHC, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

V. Monitorizarea tratamentului

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
 - Examen clinic
 - Hemoleucograma

- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:
 - Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab.
 - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacții adverse

Reacții adverse mediate imun

- majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere
- pot apărea simultan reacții adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspiciunii unor reacții adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

● Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

● Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

- Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

- Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

– *insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

– *diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

– *tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1 .

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacții adverse cutanate mediate imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv. Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau amenințătoare de viață cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză și encefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Reacții adverse legate de transplant

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grea contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înainte de tratamentul cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

- Pentru subiecții cu LHC recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Reacții legate de administrarea perfuziei.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

VII. Atenționări și precauții

- Trebuie evitată utilizarea de corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
- Sarcina. Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.
- Alăptarea. Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicație

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic histopatologic de **carcinom scuamos**, cu **localizare în sfera ORL** (cap și gât), **recurent/metastazat**, netratat anterior pentru aceasta indicație (**linia 1 pentru boala metastazată** sau **pentru boala recurenta după terapie multi-modală inițială** – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).
- Expresie tumorală **PD-L1** cu un **CPS ≥ 1** .
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- ***In cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei (sunt permise excepții justificate).
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute**.

Protocoalele de chimioterapie asociate - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) **sunt cele standard** (ca doze și ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la **progresia bolii** sau până la **apariția toxicității inacceptabile**. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/înfirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8-12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Consult interdisciplinar – ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) **in absenta beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea

imagistica, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4)** – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

6. CANCER COLORECTAL (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*) – ca tratament de primă linie.
2. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal nerezecabil sau metastatic, care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*), după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidine.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Indicația 1:

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care nu au primit tratament pentru boală metastatică
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în decurs de peste 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

Indicația 2:

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerezecabil sau metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Absența MSI-h sau dMMR.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului metastatic al cancerului colorectal.
- Determinarea instabilității microsatelitare înalte/a deficienței de reparare a nepotrivirii ADN-ului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

7. CANCER DE COL UTERIN (CERVICAL) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

În asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS ≥ 1 .

Pembrolizumab reprezintă o terapie de linia 1, în asociere cu cisplatin/carboplatin și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul acestei populații de pacienți.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 127 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, cu histologie de carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom sau carcinom adenoscuamos, cu tumori care exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , efectuat printr-o testare validată.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Paciente care nu au fost tratate cu chimioterapie, cu excepția cazului în care chimioterapia a fost utilizată concomitent ca agent radio-sensibilizant.
- Paciente la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Testarea PD-L1 cu un CPS < 1 .
- Sarcina.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Testarea PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă..

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

8. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (TNBC, triple-negative breast cancer) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. În asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.
2. În asociere cu chimioterapie (taxani – paclitaxel sau nab-paclitaxel) pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Ca tratament neoadjuvant/adjuvant: pacienți adulți cu cancer mamar triplu negativ local avansat, inflamator sau în stadiul incipient, cu risc crescut de recurență definit prin – dimensiunea tumorii > 1 cm, dar ≤ 2 cm în diametru cu afectare ganglionară sau dimensiunea tumorii > 2 cm în diametru, indiferent de afectarea ganglionară și independent de expresia tumorală PD-L1.
- Ca tratament în asociere cu chimioterapie – pacienți cu cancer mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică (prima linie).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Status triplu negativ – receptori hormonali negativi și HER2 negativ – IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-.
- Pacienții la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru indicațiile de la pct. 1 sau 2, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina.
- PD-L1 cu un CPS < 10 pentru indicația 2.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Testarea PD-L1 pentru indicația 2.
- Testarea HR și HER2 pentru ambele indicații.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile pentru tratamentul de primă linie în asociere cu chimioterapia. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumab neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni, sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile..

Pacienților care prezintă progresia bolii, care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau care prezintă toxicități inacceptabile legate de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, **NU** trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la 8-16 săptămâni și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în

pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

9. CARCINOM RENAL (RCC, renal cell carcinoma) (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a bolilor revizii a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani și peste.
- carcinom renal, confirmat histologic cu componentă de celule clare, cu sau fără caracteristici sarcomatoide, cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice.
- Riscul de recurență crescut este definit ca risc intermediar-ridicat sau ridicat, sau ca stadiul M1 fără semne de boală (FSB):
 - Categoria de risc intermediar-ridicat a inclus: pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide; pT3, orice grad, fără afectare ganglionară (N0) sau metastaze la distanță (M0);
 - Categoria de risc ridicat a inclus: pT4, orice grad, N0 și M0; orice pT, orice grad, cu afectare ganglionară și M0.
 - Categoria M1 FSB a inclus pacienți cu boală metastatică la care s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Pacienții care nu se încadrează în categoriile de recurență crescut după nefrectomie, sau la care nu s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratatament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
- Confirmarea postoperatorie și histologică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute..

Pentru tratamentul adjuvant al RCC, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un (1) an.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun – a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de intrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examele imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

10. CARCINOM ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

1. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10 .
2. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.
- Pentru indicația 1 –carcinom esofagian (scuamos și adenocarcinom) local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .
- Pentru indicația 2 –adenocarcinom a joncțiunii gastro-esofagiene, HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicații, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Pentru indicația 1 – expresie PD-L1 cu un CPS < 10 .
- Pentru indicația 2 – expresie PD-L1 cu un CPS < 10 sau HER2-pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului esofagian sau de joncțiune gastro-esofagienă.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Determinarea expresiei PD-L1 pentru ambele indicații
- Determinarea expresiei HER2 pentru indicația 2.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de

400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacientilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat raspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 – 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. INDICAȚII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanțuri usoare (AL)

II. CRITERII DE INCLUDERE

A. MIELOM MULTIPLU (MM)

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament – doar DARATUMUMABUM s.c.
- În asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

B. AMILOIDOZA CU LANTURI USOARE (AL)

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată – doar DARATUMUMABUM S.C.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- infecția activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumab, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate și trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumumab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Înainte de începerea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB. La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecționist specializat în tratamentul infecției cu VHB. Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecționist.

Doza recomandată:

- 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
- 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată pe durata a aprox. 3-5 minute

Scheme de administrare:

MIELOM MULTIPLU

1. Mielom multiplu nou diagnosticat

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54 ^a	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m² și prednison 60 mg/m² se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9).

33

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16 ^a	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1-8 ^b	la interval de două săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

b Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durată de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1-4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1-2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3-4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6

C. Daratumumab în asociere cu lenalidomida și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru **pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

D. Daratumumab în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
	Săptămânile 9-16 ^a	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 17-24 ^b	la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Întreținere	Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^c	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b Săptămâna 17 corespunde cu reluarea tratamentului în urma recuperării după TACS.

c Tratamentul cu DARZALEX poate fi întrerupt pentru pacienții care au obținut o rată negativă a BMR care este menținută timp de 12 luni și care au fost tratați cu tratament de întreținere timp de cel puțin 24 de luni

Bortezomib administrat sub formă de injecție subcutanată (SC) în doză de 1,3 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate 1-6, de 28 de zile (4 săptămâni).

Lenalidomida administrată pe cale orală în doză de 25 mg pe zi, în zilele 1 - 21 pe durata ciclurilor 1-6. Pentru întreținere (ciclurile 7+), pacienților li s-a administrat lenalidomidă în doză de 10 mg zilnic în zilele

1-28 (continuu) din fiecare ciclu, până la progresia documentată a bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile

Dexametazona trebuie administrată în doză de 40 mg în zilele 1-4 și 9-12 din fiecare ciclu de 28 de zile, în timpul inducției și al consolidării (ciclurile 1-6).

2. Mielom multiplu recidivant/refractor

A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida și dexametazona (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la interval de doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrează ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

C. Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24 ^a	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la interval de patru săptămâni

a Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.

b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m² de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de borteomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de borteomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

AMILOIDOZA CU LANTURI USOARE (AL)

Schema de administrare în asociere cu borteomib, ciclofosfamidă și dexametazonă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)^{a)35}

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 ^a	la doua săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b	la patru săptămâni

a În studiul clinic, daratumumabum a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.

b Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9

c Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25

Borteomib (SC; 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m² de arie a suprafeței corporale; doză maximă 500 mg) și **dexametazonă** (administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienții cu vârsta >70 ani sau cu un indice de masa corporală [IMC] <18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranță anterioară la administrarea de steroizi) **au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 și 22** din ciclurile repetate cu durată de 28 de zile [4 săptămâni].

În zilele de administrare a daratumumabum, doza de dexametazonă de 20 mg s-a administrat ca medicament înaintea injectiei, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.

Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumab soluție perfuzabilă

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

	Volum după diluare	Rata de perfuzare inițială (prima oră)	Creșteri ale ratei de Perfuzare ^a	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opțiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opțiunea 2 (perfuzie în doză divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg) ^b	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg) ^c	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

a Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie (RLP).

b Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucțiunile pentru prima perfuzie.

c Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie

Administrare daratumumab soluție injectabilă subcutanată

- Injectați 15 ml daratumumab soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3-5 minute. Nu injectați daratumumab soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta
- Daratumumab soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat
- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanat în același loc în care a fost administrat daratumumabum.

Premedicație și medicație adjuvantă:**a. Medicație administrată înaintea perfuziei sau injecției subcutanate.**

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumab:

- **Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)**
 - **Monoterapie:**
 - Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.
 - **Tratament asociat:**
 - Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.
 - Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
 - Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează perfuzia sau injecția cu daratumumab
 - În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienții iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicație, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.

Medicația administrată după perfuzie sau injecție are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP) și se administrează astfel:

Monoterapie:

În prima și a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

Tratament asociat:

Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab

Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă

La pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori. După primele patru perfuzii sau injecții, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

Modificarea dozelor

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

Omiterea unei (unor) doze

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

a) concentrat pentru soluție perfuzabilă

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
 - înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
 - în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.
- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:
 - **Grad 1-2** (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.
 - **Gradul 3** (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.
 - **Gradul 4** (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

b) soluție injectabilă subcutanată

- Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1-2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți
- Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore).

- Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie
- Înaintea tratamentului, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție
- Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat și definitive

Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția cu daratumumab

B. Neutropenia/Trombocitopenia

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecție.

C. Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect)

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul și fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înștiințat centrul de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potențial fertil/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

F. Sarcina

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

G. Alăptarea

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

VI. REACȚII ADVERSE

- **Infecții:** pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice și limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilație atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greață; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacții legate de perfuzie**

VII. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți.
- Contraindicații conform RCP ciclofosamidă (în cazul indicației AL):
 - hipersensibilitate la ciclofosamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
 - infecții acute
 - aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
 - infecție a tractului urinar
 - toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
 - obstrucție a debitului urinar
 - Sarcină
 - Alăptare
 - Persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc
- Contraindicații legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:
- Infiltrat pulmonar acut difuz și pericardită.

VIII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Mielom Multiplu

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorii de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Disparația oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă

	protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.
--	--

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)

Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform **Protocol de diagnostic și tratament al amiloidozei sistemice tip lanț ușor (AL)**

Monitorizarea răspunsului la tratament:

- La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC $>50\%$
- După 4-6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l

Evaluarea pacienților lunar în primul an și atâta timp cât sunt în tratament. EFPP și dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriți următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

- Troponina, NTproBNP
- Creatinina, Proteinuria/24 ore
- Teste hepatice
- ECG, Ecocardiografie

Criterii validate pentru evaluarea răspunsului precoce (la 3 și 6 luni de tratament):

1. Răspuns hematologic:

- Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice și urinare negative + lanțuri ușoare libere (FLC) normale
- Very Good Parțial Response (VGPR): dFLC < 40 mg /dl
- Răspuns parțial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
- Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. Răspuns cardiac: scăderea NTproBNP cu $>30\%$ și cu > 300 ng/L

3. Răspuns renal: reducerea proteinuriei cu $> 30\%$ (urina / 24 ore)

4. Răspuns pe afectarea hepatică: reducerea fosfatazei alcaline cu $>50\%$ și / sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm

5. Răspuns pe afectarea neurologică: îmbunătățirea vitezelor de conducere (EMG)

IX. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialiști în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. CANCERUL BRONHOPULMONAR ALTUL DECAT CEL CU CELULE MICI

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

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala) și face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. status de performanță ECOG 0-2
3. pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la $\geq 1\%$ (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

III. Criterii de excludere:

1. sarcina /alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficiența renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active*
5. istoric de imunodeficiență*
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun*
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10mg prednison zilnic)*
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumab. *

**Nota: pentru criteriile 4 – 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu durvalumab

În vederea inițierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne /suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).
- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei **false progresii de boala**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistica, după începerea tratamentului cu durvalumab.

Doza

Doza recomandată de durvalumab este **10 mg/kg**, administrată sub formă de **perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute** o dată la interval de **2 săptămâni sau 1.500mg la interval de 4 săptămâni**. **Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.**

Durata tratamentului: până la **progresia bolii** sau **toxicitate** inacceptabilă, sau **maximum 12 luni**.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediata imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumab la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacții adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum si a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/ boală pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatitis mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3-5 x LSN și/sau bilirubină totală >1,5-3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5-≤8 x LSN sau bilirubină totală >3- ≤5x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST >3 x LSN și bilirubină totală >2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5-3x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică >3x valoarea inițială sau >3-6xLSN; Grad 4 cu creatinină serică >6xLSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b	Inițiați tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^c	Inițiați tratament cu prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea ^d	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

^a Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

^b Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

^c Oprii definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

^d Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic

- toxicitate inacceptabilă,
- după un tratament de maximum 12 luni
- Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a *falsei progresii de boala*, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER BRONHOPULMONAR CU CELULE MICI

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

1. Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: „extensive-stage small cell lung cancer”.
2. Durvalumabum administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

Aceste indicații se codifica la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii de includere:

Indicația 1:

1. Vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
3. Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netratați anterior (necesită confirmare histologică a bolii și imagistică a stadiului avansat); pot fi incluși în tratament pacienți care au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratați.
4. Pot beneficia de acest protocol pacienții tratați pentru stadiu incipient (limitat) de boală și care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurenței bolii.

Indicația 2:

1. Vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
3. Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), care nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

Nota: pot beneficia de durvalumabum pacienții cu această indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina /alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

1. pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui
2. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
3. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
4. istoric de reacții adverse severe mediate imun
5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic
6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumabum

*Nota : pentru situațiile 1-6, în absența datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza și mod de administrare

Indicația 1:

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤ 30 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Indicația 2:

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg o dată la 4 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 24 luni.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ ne-mediata imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe ($\text{CrCl } 15 - 29 \text{ ml/minut}$) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă

I. Indicații

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a. degenerescentei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)
- d. afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusive în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu afliberceptum 40 mg/ml este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau

anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform RCP.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocuziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

d. Afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă.

Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă

I. Indicații

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a. degenerescentei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

Doza recomandată de Afliberceptum 114,3 mg/ml este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție.

Doza este aceeași pentru indicațiile DMLVn și EMD.

Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse

și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile.

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Eylea la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.

Frecvența vizitelor de monitorizare trebuie să se bazeze pe starea pacientului și este la aprecierea medicului.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPIMABUM

Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Indicația 1: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

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

Indicația 2: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)

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

Indicația 3: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

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

Indicația 4: Cemiplimab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

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

I. Criterii de includere:

Indicația 1:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 2:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSl),
- Progresie a bolii sub tratament cu inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog sau care prezintă intoleranță la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 3:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
 - a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard
 - b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt / au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 4:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
 - a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard
 - b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt / au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

II. Criterii de excludere –**A. Generale (pentru toate indicațiile)**

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceste indicații terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

* Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse

B. particulare pentru indicațiile 3 și 4:

- Pacienți care nu au fumat niciodată (<100 de țigări în cursul vieții) – pentru indicația 3
- Mutații EGFR, translocații ALK, fuziuni ROS1 – pentru pentru indicațiile 3 și 4
- PD-L1 în $<50\%$ din celulele tumorale – pentru pentru indicația 3
- PD-L1 în $<1\%$ din celulele tumorale – pentru pentru indicația 4

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- În condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

Tratament si mod de administrare**Doza recomandată**

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacție adversă^a	Severitate^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și $\leq 5 \times \text{LSVN}$ sau bilirubină totală $>1,5$ și $\leq 3 \times \text{LSVN}$	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $>5 \times \text{LSVN}$ sau Bilirubină totală $>3 \times \text{LSVN}$	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	

Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiante, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	

	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielite paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contragazdă, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos central,	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneuropati demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, <i>miastenia gravis</i> , neuropatie periferică, miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom tiroidită)	- Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) - Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 - Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 - Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă - Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) - Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei^a			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului pentru indicațiile 1 și 2 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Durata tratamentului pentru indicația 3 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienții care prezintă boală progresivă pot continua tratamentul cu cemiplimab cu o completare de 4 cicluri de chimioterapie specifică histologiei până la o nouă progresie. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Durata tratamentului pentru indicația 4 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistică periodică (CT sau RMN sau PET-CT în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3-6 luni.

V. Criterii pentru intreruperea tratamentului:

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și /sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

- a. **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- b. **Decizia medicului**
- c. **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 316, cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 316, cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM

I. Indicații terapeutice

Brolucizumab este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a) degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- b) afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere și contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Brolucizumabum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumabum trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

a. Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

a.1 Inițierea terapiei- încărcare

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecție intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze.

Alternativ, 6 mg brolucizumab (0,05 ml soluție) pot fi administrate la intervale de 6 săptămâni pentru primele 2 doze. Se recomandă efectuarea unei evaluări a activității bolii la 12 săptămâni (3 luni) de la inițierea tratamentului. Poate fi administrată o a treia doză în funcție de activitatea bolii evaluată pe baza acuității vizuale și/sau parametrii anatomici la săptămâna 12.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului

a.2 terapia de întreținere

După ultima doză de încărcare, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici.

La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni).

Dacă pacienții sunt tratați cu un regim de tip „tratament și extindere” și nu există semne de activitate a bolii, intervalele de tratament pot fi prelungite progresiv până când semnele de activitate a bolii reapar.

Intervalul de tratament ar trebui să fie prelungit sau scurtat cu nu mai mult de 4 săptămâni (1 lună) odată.

Există date limitate privind intervalele de tratament mai lungi de 20 săptămâni (5 luni).

Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumabum în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni (2 luni)

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumabum trebuie întreruptă.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Brolucizumab este de 6 mg Brolucizumab, echivalent cu 0,05 ml soluție.

Tratamentul cu Brolucizumab se administrează la interval de 6 săptămâni pentru primele 5 administrări consecutive.

Ulterior, medicul va personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni).

După 12 luni de tratament, la pacienții care nu prezintă activitate a bolii, pot fi avute în vedere intervale de tratament de până la 16 săptămâni (4 luni)

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumabum trebuie întreruptă.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul din specialitatea de oftalmologie.”

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

Introducere

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

I. Indicația terapeutică

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

II. Obiectivul terapiei

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

III. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

A. Criterii de eligibilitate (includere)

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

1. Criterii virusologice:

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

2. Criterii biochimice:

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

B. Evaluare pre-terapeutică

1. Evaluarea infecției VHD:

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

2. Evaluarea infecției VHB:

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

3. Evaluarea stadiului afecțiunii hepatice:

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

4. Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente

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

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

C. Criterii de excludere/contraindicații

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

IV. Tratament**Mod de administrare (posologie)**

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

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

Durata tratamentului

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

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

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

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

V. Monitorizare terapeutică

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

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

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

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

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

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

VI. Monitorizarea în cursul tratamentului

Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică

- Nivelul ARN-VHD și ADN-VHB trebuie determinat la fiecare 6 luni (24 săptămâni) sau atunci când situația clinică o impune (deteriorare clinică, creșterea valorilor transaminazelor)

- Testele biochimice corelate cu activitatea bolii [ALT (TGP)/AST (TGO), GGT], hemograma și testele care reflectă disfuncția hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni (24 săptămâni) sau ori de câte ori este nevoie, în funcție de stadiul bolii hepatice
- Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei cu BLV sau mai frecvent în funcție de stadiul afecțiunii
- Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni (24 săptămâni) interval în cursul terapiei cu BLV, în funcție de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru apariția hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariției ascitei.
- AgHBs, ac. anti-HBs și ADN VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni (24 săptămâni) în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

Se recomandă ca monitorizarea clinică, virusologică și imagistică necesară pentru aprecierea continuării terapiei să se efectueze la 48 săptămâni. Intervalul 48-52 săptămâni (perioada în care pacientul se află încă în tratament), permite medicului curant să obțină rezultatele biochimice, imagistice și virusologice și implicit să formuleze recomandarea de continuare a terapiei.

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

La pacienții cu răspuns parțial la 48 de săptămâni de tratament, monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se va repeta la 72 de săptămâni, și respectiv 96 săptămâni.

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

VII. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la BLV în monoterapie sau în combinație cu Peg-Interferon alfa 2a sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției coexistente cu virusul hepatitic B (VHB) se poate evalua prin determinarea valorilor ARN-VHD care trebuie să întrunească următoarele criterii pentru a defini un răspuns terapeutic : ARN-VHD nedetectabil sau reducerea cu $2\log_{10}$ din valoarea pre-terapeutică și (preferabil), ALT/AST normale la 1 an (48 de săptămâni) de tratament.

Pacienții la care se constată o scădere a valorilor ARN-VHD cu mai puțin de $2\log_{10}$ la 48 săptămâni sunt considerați ca având răspuns virusologic parțial și vor putea continua terapia cu bulevirtidă până la 72-96 săptămâni (vezi **Nota 1**).

Pacienții la care nivelul ARN-VHD nu scade sau este mai mare decât valoarea pre-terapeutică se consideră a fi non-responderi la 48 de săptămâni.

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

VIII. Monitorizarea și tratamentul reacțiilor adverse

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

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:

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

- Decompensarea hepatică
- Reactivarea transaminazelor.

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

Este necesar să se acorde o atenție specială persoanelor cu vârsta peste 65 ani, pacienților cu insuficiența renală cronică, pacienților cu coinfecții (HIV, HCV) (nu există studii/date privind siguranța și eficiența tratamentului în aceste situații). Suplimentar, conform RCP-ului produsului este preferabil să nu fie administrat la femeile însărcinate și la femeile de vârstă fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă.

IX. Criterii de oprire a tratamentului

1. Lipsa răspunsului virusologic

2. Decompensarea apărută în cursul terapiei

În cazul pacientului non-responder la 48 de săptămâni de tratament (fără răspuns terapeutic), așa cum este definit la pct. VII, se recomandă întreruperea tratamentului cu BLV.

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

La pacienții cu răspuns virusologic parțial la 48 de săptămâni de tratament, lipsa răspunsului virusologic este definită prin absența scăderii ARN-VHD cu mai mult de $2\log_{10}$ din valoarea pre-terapeutică, după 96 de săptămâni de tratament.

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

În cazul întreruperii tratamentului cu BLV, ARN-VHD trebuie testat și după 1, 3, 6, 12 luni și ulterior anual pentru a monitoriza recidiva replicării virale.

Nota 1: Întreruperea tratamentului cu BLV va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.

X. Prescrierea tratamentului

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

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

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

ANEXA

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT PENTRU TRATAMENT

Subsemnata/ul

CNP :

Domiciliat/ă în str....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap.....,
 sector....., localitatea....., județul....., telefon.....,
 având diagnosticul sunt de acord să urmez tratamentul cu

☐ PEGINTERFERONUM ALFA 2 A☐ BULEVIRTIDUM

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

- Am fost informat/ă asupra conținutului, importanței și consecințelor administrării acestei terapii.
- Am fost informat că până în prezent nu sunt date/studii cu privire la populația vârstnică (>65 de ani), insuficiența renală cronică și femeile care alăptează, și îmi asum reacțiile adverse.
- Am fost informat (ă) să folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului având în vedere că nu sunt studii cu privire la teratogenitatea medicamentului.
- Am fost informat/ă că există o probabilitate mare (45 – 46%) ca tratamentul să nu fie eficient.
- Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
- Mă declar de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
- Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.
- Mă oblig să informez medicul curant de tratamentele antivirale pe care le-am urmat anterior și să dau toate detaliile cu privire la acesta.
- Mă declar de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse sau a lipsei de răspuns terapeutic.
- Medicul prescriptor care supraveghează pacientul pe perioada tratamentului este
- Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

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

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

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

Data Semnătura pacientului"

10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 375 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 376 cod (J06BA01-PDIC): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 376 cod (J06BA01-PDIC): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

Imunoglobulina umană normală cu administrare subcutanată cu injectare facilitată (FSCIg)

I. Indicație: Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), ca terapie de întreținere după stabilizarea cu imunoglobulină umană normală cu administrare intravenoasă (Ig iv.).

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC):

- Boală rară cu afectare inflamator – imună a rădăcinilor spinale și a nervilor periferici, cu patogenie primar demielinizantă, cu evoluție cronică (instalarea simptomatologiei pe o durată mai mare de 8 săptămâni)
- Forma tipică:
 - Deficit motor al musculaturii proximale și distale în membrele superioare și inferioare, simetric, progresiv / cu recăderi și afectare senzitivă a cel puțin 2 membre
 - Dezvoltat în cel puțin 8 săptămâni
 - Reflexe absente / diminuate în toate membrele
- Variante:
 - PDIC distală: hipoestezie distală + deficit motor predominant la membrele inferioare
 - PDIC multifocală / focală: tulburare de sensibilitate și deficit motor cu pattern multifocal / focal, de obicei asimetric, predominant la membrele superioare, în > 1 membru / numai la 1 membru
 - PDIC motorie: simptome și semne clinice motorii fără afectare senzitivă
 - PDIC senzitivă: simptome și semne senzitive fără afectare motorie

În funcție de amploarea modificărilor electrofiziologice – nivelul de diagnostic este de PDIC sau PDIC posibilă.

Prevalența estimate a bolii este de 0,5 / 100000 la copii și 1 – 7/100000 la adulți, dar se pare că în mod real prevalența este subestimată din cauza subdiagnosticării.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament :

1. Criterii de includere:

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, care a efectuat terapie de inducție cu imunoglobulină iv, care este stabil din punct de vedere clinic și care necesită terapie de întreținere cu imunoglobulină pentru a preveni recidiva poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

- au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul polineuropatiei inflamatorii demielinizante cronice și pacient, numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (FSCIg).

Pentru aceasta, pacientul / îngrijitorul trebuie:

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului.
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg.
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi).
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg.
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată.
- Să respecte regulile de asepsie.
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz.
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare).
- Să înțeleagă metoda “împingerii” ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită.
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor.
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament.
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a-și ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unității sanitare prin care se derulează programul.

2. Criterii de excludere/ Contraindicații ale administrării FSCIg:

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate la imunoglobuline umane, în special în cazurile foarte rare de deficiență de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

III. TRATAMENT

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul polineuropatiei inflamatorii demielinizante cronice.

Administrarea subcutanată de FSCIg se inițiază în spital după ce pacientul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul și-a însușit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijește pacientul.

În situația în care pacientul nu este apt pentru a-și administra medicația, aceasta se poate administra în cadrul unei spitalizări.

1. Doze

Doza poate fi individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică (FC) și de răspunsul clinic. Este posibil ca doza bazată pe greutatea corporală să necesite ajustări în cazul pacienților subponderali sau supraponderali.

Doza echivalentă săptămânală trebuie calculată înainte de a începe terapia, împărțind doza planificată la intervalul planificat dintre doze, în săptămâni. **Intervalul tipic dintre doze pentru imunoglobulina subcutanată este de 3 până la 4 săptămâni.** Doza recomandată administrată subcutanat este de 0,3 până la 2,4 g/kg greutate corporală pe lună, administrată în 1 sau 2 sesiuni pe parcursul a 1 sau 2 zile.

Răspunsul clinic al pacientului trebuie să fie principalul motiv în ajustarea dozei. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru a obține răspunsul clinic dorit. În cazul deteriorării clinice, se poate crește doza până la doza maximă recomandată de 2,4 g/kg pe lună. Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic, poate fi necesar să se reducă periodic doza pentru a observa dacă pacientul mai are nevoie de terapie cu Ig.

Se recomandă o schemă de titrare care permite creșterea treptată (accelerare) a dozei în timp până la atingerea dozei complete, pentru a asigura tolerabilitatea pacienților. În timpul schemei de titrare, doza calculată de imunoglobulină subcutanată și intervalele recomandate dintre doze trebuie respectate pentru prima și a doua perfuzie. În funcție de recomandarea medicului curant, la pacienții care tolerează bine primele 2 perfuzii, perfuziile ulterioare pot fi administrate prin creșterea treptată a dozelor și a intervalelor dintre doze, având în vedere volumul și durata totală de perfuzare. Poate fi luată în calcul o schemă de titrare accelerată dacă pacientul tolerează volumele de injecție s.c. și primele 2 perfuzii. Dozele mai mici sau egale cu 0,4 g/kg se pot administra fără o schemă de titrare, cu condiția unei toleranțe acceptabile pentru pacient.

Pacienților trebuie să li se administreze doze stabile* de Ig i.v. Înainte de a iniția terapia cu medicamentul, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind ultima doză de Ig i.v. la intervalul dintre dozele de Ig i.v. în săptămâni. Doza inițială și frecvența de administrare sunt aceleași ca în tratamentul anterior cu Ig i.v. al pacientului. Intervalul tipic de administrare pentru imunoglobulina subcutanată este de 4 săptămâni. Pentru pacienții cu doze mai puțin frecvente de Ig i.v. (interval mai mare de 4 săptămâni), intervalul de administrare poate fi convertit la 4 săptămâni, menținând aceeași doză lunară echivalentă de IgG.

Astfel cum se arată în tabelul de mai jos (Tabelul 1), doza calculată pentru o săptămână (prima perfuzie) trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu Ig i.v. La o săptămână după prima doză, trebuie să se administreze următoarea doză echivalentă săptămânală (a doua perfuzie). O schemă de titrare poate dura până la 9 săptămâni (Tabelul 1), în funcție de intervalul dintre doze și de tolerabilitate.

* Variațiile în intervalul de administrare de până la ± 7 zile sau cantitatea de doză echivalentă lunară de până la $\pm 20\%$ între perfuziile cu IgG ale pacientului sunt considerate o doză stabilă.

Tabelul 1. Schema de titrare a dozei recomandate de perfuzie Ig i.v. la imunoglobulina subcutanată.			
Săptămâna*	Nr. perfuzie	Interval între doze	Exemplu pentru 100 g la fiecare 4 săptămâni
1	Nicio perfuzie		
2	Prima perfuzie	Doză la 1 săptămână	25 g
3	A doua perfuzie	Doză la 1 săptămână	25 g
4	A treia perfuzie	Doză la 2 săptămâni	50 g
5	Nicio perfuzie		
6	A patra perfuzie	Doză la 3 săptămâni	75 g
7	Nicio perfuzie		
8	Nicio perfuzie		
9	A cincea perfuzie	Doză la 4 săptămâni	100 g (se atinge doza completă)

*Prima perfuzie începe la 2 săptămâni după ultima doză de Ig i.v.

Într-o zi de perfuzie, volumul maxim de perfuzie nu trebuie să depășească 1200 ml pentru pacienții cu o greutate ≥ 40 kg sau 600 ml pentru pacienții cu greutatea < 40 kg. Să presupunem că s-a depășit limita maximă de doză zilnică sau pacientul nu poate tolera volumul de perfuzie. În acest caz, se poate administra doza în decurs de mai multe zile în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze, pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare. Doza poate fi administrată în până la 3 locuri de perfuzare, cu un volum maxim al perfuziei de 600 ml per loc (sau conform toleranței). Dacă se utilizează trei locuri, maximum este de 400 ml per loc.

Copii și adolescenți

Schema de dozare pentru copii și adolescenți (0 - 17 ani, < 18 ani) este aceeași ca cea pentru adulți. Doza se bazează pe doza echivalentă săptămânală calculată și este ajustată în funcție de evoluția clinică.

2. Mod de administrare

Medicamentul este exclusiv pentru administrare subcutanată, a nu se administra intravenos.

Fiecare flacon care conține Ig 10% este furnizat împreună cu cantitatea corespunzătoare adecvată de rHuPH20. Trebuie administrată întreaga cantitate de rHuPH20, indiferent dacă va fi administrată întreaga cantitate din flaconul care conține Ig 10%.

Cele 2 componente ale medicamentului trebuie administrate secvențial prin același ac pentru administrare subcutanată, începând cu rHuPH20, urmată de Ig 10%.

Exemplu: pacientului i se prescriu 110 grame (g) de imunoglobulină subcutanată: acest lucru va necesita 3 flacoane de 30 g și 1 flacon de 20 g pentru o doză totală de 110 g/1100 ml din componenta Ig 10%. Volumul de rHuPH20 va fi $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$. Dacă doza este mai mare de 120 de g, imunoglobulina subcutanată se poate administra în decursul mai multor zile, în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare.

În timpul sau după administrarea subcutanată a imunoglobulinei (Ig), inclusiv cea cu administrare subcutanată, pot apărea scurgeri la nivelul locului de perfuzare. Luați în considerare utilizarea unor ace mai mari (12 mm sau 14 mm) și/sau a mai multor locuri de administrare a perfuziei. Orice modificare a dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.

Tratamentul la domiciliu

În cazul în care perfuzia subcutanată cu imunoglobulină este utilizată pentru tratament la domiciliu, terapia trebuie inițiată și monitorizată de un medic cu experiență în instruirea pacienților pentru tratament la domiciliu. Pacientul sau un îngrijitor va fi instruit în legătură cu tehnicile de perfuzare, utilizarea unei pompe de perfuzie sau a unui injectomat, păstrarea unui jurnal de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse severe posibile și măsurile care trebuie adoptate în cazul apariției acestora.

Imunoglobulina subcutanată poate fi administrată într-o doză terapeutică întreagă în până la 3 locuri de perfuzare, o dată la 4 săptămâni. Frecvența administrării și numărul locurilor de injectare pot fi modificate ținând cont de volum, de timpul total de injectare și de tolerabilitate, astfel încât pacientul să utilizeze aceeași doză echivalentă săptămânală. În cazul în care pacientul omite administrarea unei doze, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil și se reia apoi schema de tratament programată, conform recomandărilor.

Perfuzare asistată de un dispozitiv

Componenta Ig 10% trebuie administrată utilizând o pompă. Hialuronidaza (rHuPH20) poate fi administrată manual sau utilizând o pompă. Poate fi necesar un ac de calibru 24 pentru a permite pacienților să efectueze administrarea la o viteză de 300 ml/oră/loc de perfuzare. Totuși, se pot utiliza și ace cu diametre mai mici,

dacă sunt acceptabile viteze de administrare mai lente. Pentru flaconul de 1,25 ml cu rHuPH20 se va utiliza un ac cu calibrul între 18 și 22 pentru a extrage conținutul flaconului, astfel încât să se evite împingerea în interior a dopului sau astuparea acului cu un fragment din cauciuc; pentru toate celelalte flacoane cu alte capacități, pentru a extrage conținutul flaconului, se poate utiliza un dispozitiv cu sau fără ac.

Viteza de perfuzare

Se recomandă administrarea componentei rHuPH20 cu o viteză constantă, iar viteza de administrare a Ig 10% nu trebuie crescută peste viteza recomandată, mai ales dacă pacientul se află la începutul tratamentului.

Prima dată, se perfuzează întreaga doză de soluție cu rHuPH20 cu o viteză de 1 - 2 ml/minut (sau de 60 ml/oră până la 120 ml/oră) pe loc de perfuzare sau în funcție de toleranță. În interval de 10 minute de la administrarea rHuPH20, se începe administrarea întregii doze de Ig 10% într-un singur loc, prin același ac subcutanat.

Vitezele de perfuzare recomandate per loc de perfuzare sunt detaliate în tabelul 2.

Tabelul 2: Vitezele de perfuzare recomandate pentru Ig 10% per loc de perfuzare.				
	Pacienți < 40 kg		Pacienți ≥ 40 kg	
Interval/Minute	Primele 2 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2-3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Primele 2 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)	Următoarele 2 până la 3 perfuzii (ml/oră/loc de perfuzare)
10 minute	5	10	10	10
10 minute	10	20	30	30
10 minute	20	40	60	120
10 minute	40	80	120	240
Restul perfuziei	80	160	240	300

Dacă pacientul tolerează perfuziile inițiale în doză completă la nivelul locului de injectare și la viteza maximă de administrare, poate fi luată în considerare o creștere a vitezei de administrare pentru perfuziile următoare, decizia fiind la latitudinea medicului și a pacientului.

3. Locul de administrare

Locurile sugerate pentru administrarea medicamentului sunt partea mediană sau superioară a abdomenului și coapsele (figura 1). Dacă sunt utilizate 2 locuri diferite, acestea trebuie să fie pe părțile contralaterale ale corpului. Dacă se utilizează trei locuri, acestea trebuie să fie la cel puțin 10 cm unul de celălalt. A se evita administrarea în zone cu proeminențe osoase sau cicatriceale. Medicamentul nu trebuie administrat într-o zonă care prezintă semne de infecție sau inflamație acută sau în jurul

acesteia, deoarece există pericolul diseminării unei infecții localizate. A se evita administrarea într-o zonă la mai puțin de 5 cm distanță de ombilic.

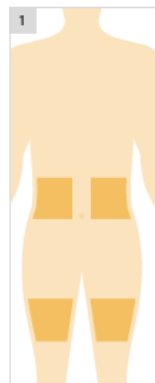


Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată

4. Monitorizarea în cursul administrării

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul cel puțin pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați se va face mai frecvent.

Evaluarea și rezolvarea unor probleme legate de administrarea subcutanată sunt detaliate în tabelul 3.

Tabelul 3. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată.	
Reacție la locul de injectare (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)	-Evaluati alergiile la leucoplast – utilizați leucoplast hipoalergenic -Evaluati diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat -Evaluati lungimea acului – dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic -Evaluati locul de infuzie – poate fi prea apropiat de stratul muscular -Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site - Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere -Schimbați locul de infuzie -Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	-Evaluati acul- asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat -Evaluati locul de inserție- dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul -Evaluati lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului -Evaluati volumul de infuzie- reduceți volumul per site -Evaluati viteza de infuzie- reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	-Evaluati lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal -Asigurați-vă că acul a fost inserat “uscat”, astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic -Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	-Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei -Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri -Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acesteia să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc

IV. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție împotriva hepatitei A.

- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate:
 - Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.
 - După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
 - În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.
- Interferența cu testele serologice:
 - După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și testului Coombs).
- Siguranța utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului sau nou-născutului.
- Imunoglobulinele sunt secretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.-Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

V. REACȚII ADVERSE

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală
- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:
 - pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare
 - toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

1. Reacțiile de hipersensibilitate:

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.
- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

- În funcție de severitatea reacțiilor asociate și practica medicală, administrarea unei premedicații poate preveni apariția acestui tip de reacții.
- Orice suspiciune de reacții alergice sau anafilactice induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei și, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

2. Tromboembolism.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale și venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde și embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.
- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauție.
- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.
- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Managementul efectelor adverse la domiciliu.		
Reacție	Acțiune 1	Acțiune 2
Ușoară (frecvent cutanată) Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție	Aplică gheață la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h
Moderată Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate	Oprește infuzia pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează	Oprește infuzia Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau așază-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

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

- remiterea parțială sau completă a simptomelor și deficitelor neurologice conform scorurilor de cauză și tratament pentru dizabilități cauzate de neuropatia inflamatorie (INCAT), scala generală a dizabilității în bolile inflamatorii – Rasch (I-RODS), Medical Research Council Sum Score (MRC) sau Forța de Strângere/Prindere (Grip Strength)
- oricare dintre modalitățile enumerate mai sus pot fi utilizate, evaluarea putând fi făcută conform recomandărilor ghidului european EAN/PNS astfel:
 - I-RODS: menținerea sau îmbunătățirea scorurilor percentila (ex. + ≥ 4 puncte)
 - INCAT scala de dizabilitate: – ≥ 1 punct
 - MRC sum score (0-60) pentru monitorizarea funcțională: + ≥ 2 to 4 puncte
 - Forța de strângere/prindere:
 - Martin Vigorimeter: + ≥ 8 to 14 kPa
 - Jamar hand grip dynamometer: + $\geq 10\%$

- evaluarea inițială trebuie efectuată la 12 săptămâni de la începerea tratamentului după care se poate trece la evaluări ad-hoc la nevoie (individualizat pentru fiecare pacient) pentru a adapta doza în funcție de scorurile specifice pentru riscul de recidivă

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- pacient necompliant
- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reacții severe la locul de administrare
- reacție de hipersensibilitate severă la substanța activă, hialuronidază sau oricare dintre excipienți
- oricare dintre situațiile care contraindică administrarea de FSCIg
- la solicitarea pacientului

VIII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii cu specialitatea neurologie și neurologie pediatrică din unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Boli Rare - tratamentul bolnavilor cu boli neurologice degenerative/inflamator-imune – forme cronice.”

11. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 6 cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6 cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică și în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil, până la un anumit moment dat în cursul evoluției, existând posibilitatea corecției chirurgicale a malformației cardiace și în consecință, de dispariție a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, dacă momentul operator a fost depășit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonară poate chiar pune în pericol viața pacientului, fiind o afecțiune devastatoare.

Având în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibilă corecția chirurgicală tardivă, dar și pe o durată de timp postoperator. E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare să fie necesar toată viața. Există grupul de pacienți cu malformații cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonară care nu se corectează la vasodilatatoare pulmonare, și care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vieții.

Medicație vasodilatatoare pulmonară specifică avansată în terapia HTAP la copil:

- Inhibitori de fosfodiesterază 5(PDE-5i): Sildenafil (IIa/B), Tadalafil (IIa/B)
- Antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE): Bosentan (IIa/C), Ambrisentan (IIa/C), Macitentan (IIb/C)
- Analogi de prostaciclina: Epoprostenol (I/B), Treprostinil sc/iv (IIb/C, IIa/C), Treprostinil inhal (IIb/C), Iloprost inhal (IIa/C)
- Riociguat, stimulator solubil al guanilat-ciclazei, (IIb/C)
- Medicamente vasodilatatoare pulmonară – în studiu Selexipag (IIb/C)

Medicația utilizată pentru terapia țintă în hipertensiunea arterială pulmonară pediatrică existentă în prezent în cadrul Programului Național pentru HTP include: Sildenafil (PDE-5i) și Bosentan ARE), ambele aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru uz pediatric.

Conform recomandărilor grupului de lucru pediatric elaborate la al 5-lea WSPH în 2013 și actualizate în 2018, algoritmul terapeutic cuprinde:

Recomandări pentru pacienții pediatrici cu HTAP aplicabil pentru HTAPI și HTAPE:

- TAV pozitiv: Blocanți canale Ca po (IIa/C)
- TAV negativ:
 - risc scăzut sau intermediar: PDE-5i sau ARE (oral), luarea în considerare a terapiei combinate (inițial sau secvențial); poate fi asociată cu agonisti de prostaciclina po sau inhalator
 - risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclina + PDE-5i oral + ARE oral). Atrioseptostomia (+/- implantarea unui device) – poate fi luată în considerare la pacienții clasa funcțională NYHA III și IV, cu sincopă repetată și terapie medicală combinată ca ”bridge to transplant” (IIbC) (contraindicații: PmAP > 20mmHg, SaO₂ repaus < 90%, IC dreaptă severă, pacienții cu moarte iminentă (III C)). Șuntul Potts – anastomoză chirurgicală între artera pulmonară stângă și aorta descendentă ”bridge to transplant” în cazurile selectate (IIb C)

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP la copiii cu BCC (HTAP-BCC, HTAP-BVPH)

- copiii cu HTAP-BCC și sunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și $\text{SaO}_2 > 95\%$ (extremitățile inferioare) pot beneficia de tratament chirurgical pentru corecția șuntului cardio-vascular în perioada de sugar (crizele de HTP în perioada perioperatorie pot apărea);
- copiii cu BCC și defecte simple (DSV, CAP) care au depășit timingul chirurgical sau acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile menționate anterior (insuficiență cardiacă congestivă/congestie pulmonară, falimentul creșterii, $\text{SaO}_2 > 95\%$ la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică
 - copiii cu $\text{RVPi} < 6 \text{ UW/m}^2$ și $\text{RVP/RVS} < 0.3$ în absența factorilor de risc adiționali – eligibili pentru tratamentul chirurgical/interventional
 - copiii cu $\text{RVPi} \geq 6 \text{ UW/m}^2$ și $\text{RVP/RVS} \geq 0.3$ - trebuie efectuat TAV
 - copiii cu $\text{RVPi} 6\text{-}8 \text{ UW/m}^2$ (zona gri) – evaluați individual în centre terțiare
 - abordarea terapeutică treat-to-close (treat-and-repair) = se indică terapie vasodilatatoare pulmonară specifică cu 1-2 agenți medicamentoși vasodilatatori pulmonari în doze maxime, urmată de închiderea parțială sau totală a defectului
 - trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu șunt pre sau post-tricuspidian (DSA, DSV, CAP) aflați în zona gri ($\text{RVPi} 6\text{-}8 \text{ UW/m}^2$), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copiii cu HTAP cu $\text{RVPi} > 8 \text{ UW/m}^2$, cu scopul de a reduce $\text{RVPi} < 8 \text{ UW/m}^2$
 - în evoluție, după inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, se reevaluează (în cazurile selectate) hemodinamica pulmonară prin repetarea cateterismului cardiac (în general după 6 luni de la inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare). În cazurile selectate, la care parametri hemodinamici invazivi se ameliorează ($\text{RVPi} < 6 \text{ UW/m}^2$, $\text{RVP/RVS} < 0.3$) se indică închiderea defectului (parțială sau totală)
 - după închiderea defectului (parțială sau totală) se recomandă continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar; acești pacienți trebuie să fie evaluați pe termen lung în centre terțiare, și să fie reevaluați hemodinamic prin metode non-invazive și/sau invazive, pentru evaluarea evoluției HTP (RVP) după închiderea șuntului în vederea managementului terapeutic medicamentos
 - un defect cardio-vascular (DSA, DSV, CAP), în general nu trebuie corectat dacă $\text{RVPi} > 8 \text{ UW/m}^2$ la grupa de vârstă pediatrică
- pacienții cu sdr Eisenmenger sunt de regulă inoperabili indiferent de vârstă, exceptând transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani (conform datelor din literatură)). Terapia HTAP- specifică în monoterapie (PDE-5i sau ARE) sau terapia combinată (inițială sau secvențială) este sigură și benefică, având ca scop îmbunătățirea clasei funcționale. În cazul în care se optează pentru monoterapie: Bosentan (ARE) e terapia de primă linie.

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP asociate bolilor cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic

- copiii cu anastomoză cavo-pulmonară totală și BVPH ($\text{GTP}_{\text{mediu}} > 6 \text{ mmHg}$)-terapia vasodilatatoare pulmonară țintă (PDE-5i, ARE) trebuie luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor (creșterea capacității de efort)

Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului și hipertensiunea pulmonară asociată displaziei bronhopulmonare:

- Sildenafil po reprezintă terapia rezonabilă, în special în absența NO
- Sildenafil iv este o terapie rezonabilă, în special la pacienții critici
- Sildenafil iv este eficient în sevrajul NO, inclusiv la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
- dozele mici de Sildenafil sunt rezonabile la copiii cu HTP asociată cu DBP (număr mic de studii)

I. SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

A. PENTRU COPII

Criterii de includere și monitorizarea tratamentului

- **grupa de vârstă 0 - 18 ani;**
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care sunt complicate cu hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- hipertensiunea porto-pulmonară
- displazia bronho-pulmonară
- necesitatea dispensarizării la 3 luni a acestor pacienți.

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului impune urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).
- Pacienții sunt reevaluați din 3 în 3 luni după inițierea terapiei, din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic, în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum dacă este necesar și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 6 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, singur sau în combinație.

Tratament cu BOSENTANUM:

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum se face cu $\frac{1}{2}$ din doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, care se va administra în două prize, timp de 1 luna, după care se revaluează pacientul clinic, echocardiografic și prin monitorizarea probelor hepatice; dacă răspunsul este bun la tratament iar probele hepatice sunt normale, se poate crește doza la doza terapeutică, cu reverificarea peste 1 luna a probelor hepatice. Dacă și de aceasta dată probele sunt normale, poate continua terapia.
- Evaluarea periodică clinică, biologică și ecocardiografică se face din 3 în 3 luni: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit. Se întrerupe tratamentul dacă valoarea probelor hepatice crește de 6 ori peste valoarea normală.

Durata tratamentului și dozele terapeutice:

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza este de 0,125-0.5 mg/kg/doză în 3-4 prize, cu posibilitatea de creștere până la 1 mg/kg/doză în 3 prize. Copiii cu greutatea între 8-20 kg pot să primească 3 x 10 mg/zi po, iar cei cu greutatea peste 20 kg pot să primească 3 x 20 mg/zi po.
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 3 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Sildenafilum și Bosentanum) pe toată durata vieții.

Tratamentul cu BOSENTANUM:

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare raman crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratamentul se va administra pe toată durata vieții.
- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții în terapie asociată.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza recomandată este de 2 x 31,25 mg, între 20 - 40 kg doza este de 2 x 62,5 mg, iar la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 2 x 125 mg, ca la adult.
- Inițierea tratamentului cu Bosentan în prima luna se face cu ½ din doza terapeutică, pentru ca ulterior, dacă evoluția clinică și echocardiografică este bună, iar probele hepatice raman normale, să poată fi crescut la doza terapeutică.
- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, în asociatie.

Contraindicații ale tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficiență hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

Administrare cu precauție a tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipotensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

Medici prescriptori:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați de unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Eliberarea medicației se face prin farmacia spitalului care derulează

B. PENTRU ADULȚI**Criterii de includere**

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoză;
- asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:

- vârstă între 18 și 70 de ani;
- pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;

- pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
- pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

Criterii de excludere:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

Durata tratamentului

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM:

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

Modalitatea de administrare a tratamentului cu BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;
- nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM și BOSENTANUM în asociere

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM și BOSENTANUM**Inițierea tratamentului cu Bosentanum**

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;
- Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

Medici prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

II. AMBRISENTANUM

Indicații terapeutice:

1. **tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**
2. **HTAP idiopatică**
3. **HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv**

Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

III. MACITENTANUM

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco);
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Macitentanum
- Alergie sau intoleranță la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1 ;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

IV. RIOCIGUAT**A. PENTRU COPII**

Indicație:Tratamentul cu Riociguat poate fi luat în considerare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu greutate corporală ≥ 50 kg, diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) idiopatică sau asociată malformațiilor cardiace congenitale (HTAP-BCC), aflați în clasa funcțională OMS II–III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), în condițiile unei stabilități clinice sub tratament de fond.

Condiții de inițiere a tratamentului:

- Vârsta < 18 ani, greutate ≥ 50 kg
- Clasificare funcțională OMS (FC) II–III
- Pacient aflat deja sub tratament cu ARE $\pm$ analogi de prostaciclina
- Absența contraindicațiilor pentru Riociguat
- Excluderea tratamentului concomitent cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5i)

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începerea tratamentului pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani, respectiv cu tensiunea arterială sistolică < 95 mmHg la începerea tratamentului pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și < 18 ani

Tratament:**Doza:**

- Doza inițială: 0,5 mg – 1,0 mg de 3 ori pe zi, administrată oral
- Creștere graduală la fiecare 2 săptămâni cu câte 0,5 mg/dose, până la doza maximă tolerată, fără a depăși 2,5 mg x 3/zi
- Monitorizare atentă a tensiunii arteriale sistemice ($TAS \geq 95$ mmHg)

Precauții speciale:

- Nu se administrează în asociere cu Sildenafil sau alți PDE-5i
- Tratamentul cu PDE-5i trebuie oprit cu 24–72 h înaintea inițierii Riociguat
- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice și renale
- Evaluarea eficienței și tolerabilității la 3 luni de la inițiere

Contraindicații:

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene;
- hipersensibilitate la Riociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale.
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

Justificare clinică:

Siguranța și farmacocinetica Riociguat au fost evaluate într-un studiu multicentric pediatric (PATENT-CHILD), demonstrând o bună tolerabilitate și absența reacțiilor adverse severe, la pacienți cu greutate > 50 kg, în terapia combinată cu ARE.

B. PENTRU ADULȚI**Indicații terapeutice**

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;

8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:**Doze și monitorizarea tratamentului****1. Inițierea tratamentului cu Riociguat**

- Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

- Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1 .
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.”

12. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)

DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)

I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
- b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
- c) Pacienți cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).
- d) Pacienți cu coinfecție VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
- e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
- f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
 - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*sau
 - Testul FIB-4
 - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
 - Fibromax sau
 - PBH

* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

* În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

- b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST)
- e) Hemograma
- f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
- h) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Comorbiditățile extra-hepatice severe care implică o durată de viață limitată
- b) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

- 1. **Epclusa:** 1 cp/pe zi cu sau fără alimente
sau
- 2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

Pacienții naivi și experimentați

- **EPCLUSA** – 12 săptămâni
- **MAVIRET** – 8 săptămâni

* La pacienții experimentați cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectuează 16 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

- a) **Răspuns virusologic susținut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eșec terapeutic:

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea, și CAS AOPSNAJ

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ –scor Child – Pugh A

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
- b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase, cei care monitorizează și terapia antiretrovirală a pacienților cu infecție HIV).
- c) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB
Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.
- d) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.
- e) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
 - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau
 - Testul FIB-4
 - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau

- Fibromax sau
- PBH

* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

* În cazul în care FIB-4 este în intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode
Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic, imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

- b) ARN-VHC (peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- e) Hemograma
- f) Albumina serică
- g) Bilirubina
- h) TP (INR)
- i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- j) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).
- o) Genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.**

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b) Comorbiditățile extra-hepatice care implică o durată de viață limitată
- c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Epclusa:** 1cp/zi cu sau fără alimente
sau
2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

- a) Pacienții naivi
 - **EPCLUSA** – 12 săptămâni
 - **MAVIRET** – 8 săptămâni

* Pentru EPCLUSA trebuie luata în considerare adaugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienții experimentați:

- **EPCLUSA** – 12 săptămâni
- **MAVIRET** – 12 săptămâni

* Pacienții experimentați cu genotip 3 identificat trebuie tratați cu MAVIRET 16 săptămâni

* Pentru EPCLUSA trebuie luata în considerare adaugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST și analizele pe baza cărora se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului :

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

Notă: Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (risc de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eșec terapeutic:

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea, și CAS AOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

- **Epclusa** 1cp/zi, +RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni** **

* La pacienții cu **scor Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

** la pacienții cu contraindicație sau intoleranță la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectuează **24 săptămâni**

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap II.

B. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

B.1. Pacienți cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

- **Maviret** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
- **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

B.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

- **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Nota. La pacienții cu afectare renală severă (inclusiv hemodializa) care necesită administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **inițierea și monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, și după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situația o impune, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

C. Pacienți cu transplant hepatic

- **Epclusa:**
 - 1cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3.
 - 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C).
- **Maviret** – 3 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienții experimentați, cu genotip 3

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

D. Pacienți cu transplant renal

- **Maviret 3 cp/zi, 12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de **16 săptămâni** la pacienții experimentați cu genotip 3.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

E. Pacienți reinfectați cu VHC

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).

Reinfecția este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:

- utilizatorii de droguri intravenoase,
- pacienții HIV pozitivi,
- persoanele care au contacte sexuale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special bărbații care au contacte sexuale cu alți bărbați)
- persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenții chirurgicale, intervenții dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),
- utilizarea aceluiași instrumentar pt diverse proceduri nonmedicale – (ex. piercing, tatuaje, manichiură),
- persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, polițiști etc.),
- persoane instituționalizate (ex. deținuți)

Având în vedere importanța profilaxiei reinfecției, medicii prescriptori vor informa pacienții de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecție, ca și asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcție de categoria de risc la care aceștia se încadrează, pacientul luând la cunoștință prin semnarea consimțământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecție VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS) au indicație de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicație pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durată tratament, monitorizare și criterii de evaluare a rezultatului medical).

CATEGORII DE PACIENȚI PEDIATRICI - COPII ȘI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 3 ȘI < 18 ANI CU INFECȚIE CU VHC ELIGIBILI

1. Pentru pacienții pediatrici criteriile de includere, evaluarea pre-terapeutică, criteriile de excludere, contraindicațiile, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 1, 2, 3, 6 și 7 de la cap I
2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică
3. Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

Tratament, durata de administrare**1. Pacienți cu fibroză F0-F3 naivi și experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon**

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR (**Epclusa**), **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului

Epclusa (Combinăția Sofosbuvir+ Velpatasvir) – doze conform tabelului

Greutate (kg)	SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR
≥ 30	1 tb/zi (400mg + 100 mg) 12 săptămâni
17-30	200mg/50mg*- 12 săptămâni

*modalitatea de administrare a dozei va fi decisa de medicul prescriptor

- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

2. Pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentați la tratamentul cu interferon

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**) 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

3. Pacienți infectați VHC posttransplant hepatic,

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**) 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3 și **16 săptămâni** pentru genotip 3

Pentru pacienții infectați VHC posttransplant hepatic, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

PRESCRIPTORI

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CASAOPSNAJ.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro

Relații cu publicul: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78/79/83.

Pentru publicări, încărcăți actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro>, secțiunea Publicări.

