

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE ACTUALIZATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 192/142/2017 DE MODIFICARE SI  
COMPLETARE A ANEXEI NR 1 LA ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI COMPLETARILE ULTERIOARE

| COD<br>PROTOCOL | DENUMIRE                                                                                            | sublista/cod boala/cod PNS                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| A001E           | ORLISTATUM                                                                                          | B                                                                                        |
| A020E           | PIOGLITAZONUM                                                                                       | C2 -P5                                                                                   |
| A022E           | SITAGLIPTINUM                                                                                       | C2 -P5                                                                                   |
| A025E           | COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)                                                              | C2-P5                                                                                    |
| A028E           | EXENATIDUM                                                                                          | C2-P5                                                                                    |
| A10BD07         | COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)                                                            | C2-P5                                                                                    |
| A10BD10         | COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5<br>mg/1000 mg                           | C2-P5                                                                                    |
| A10BH02         | VILDAGLIPTINUM                                                                                      | C2-P5                                                                                    |
| A10BH03         | SAXAGLIPTINUM                                                                                       | C2-P5                                                                                    |
| A10BX09         | DAPAGLIFOZINUM                                                                                      | C2-P5                                                                                    |
| A10BX10         | LIXISENATIDUM                                                                                       | C2-P5                                                                                    |
| A16AX07-S       | SAPROPTERINUM                                                                                       | C2-P6.18                                                                                 |
| B02BX04         | ROMIPLOSTINUM                                                                                       | C2-P6.17                                                                                 |
| B02BX05         | ELTROMBOPAG                                                                                         |                                                                                          |
| G003N           | FOLLITROPINUM ALFA                                                                                  | B                                                                                        |
| G004N           | GANIRELIXUM                                                                                         | B                                                                                        |
| G005N           | LEVONORGESTRELUM                                                                                    | B                                                                                        |
| G006N           | LUTROPINA ALFA                                                                                      | B                                                                                        |
| G008N           | FOLLITROPINUM BETA                                                                                  | B                                                                                        |
| H004E           | CETRORELIXUM                                                                                        | B                                                                                        |
| H005E           | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM                                                     |                                                                                          |
| H006C           | PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE                                                  |                                                                                          |
| H006E           | PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL<br>COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE |                                                                                          |
| J002N           | RIBAVIRINUM                                                                                         | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J003N           | PEGINTERFERONUM ALFA 2B                                                                             | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J004N           | PEGINTERFERONUM ALFA 2A                                                                             | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J005N           | LAMIVUDINUM                                                                                         | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J006N           | INTERFERONUM ALFA 2B                                                                                | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J007N           | INTERFERONUM ALFA 2A                                                                                | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J008N           | ENTECAVIRUM                                                                                         | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| J009N           | ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM                                                                              | C1-G4 doar pentru pacienți cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice |
| L004C           | BEVACIZUMABUM                                                                                       | C2-P3                                                                                    |
| L008C           | IMATINIBUM                                                                                          | C2-P3                                                                                    |
| L012C           | BORTEZOMIBUM                                                                                        | C2-P3                                                                                    |
| L014C           | RITUXIMABUM                                                                                         | C2-P3                                                                                    |
| L015D           | ANAGRELIDUM                                                                                         | C1-G10                                                                                   |
| L016C           | INTERFERON ALFA 2B                                                                                  | C2-P3                                                                                    |
| L01BB06         | CLOFARABINUM                                                                                        | C2-P3                                                                                    |
| L01BB07         | NELARABINUM                                                                                         | C2-P3                                                                                    |
| L01BC07         | AZACITIDINUM                                                                                        | C2-P3                                                                                    |
| L01BC08         | DECITABINUM                                                                                         | C2-P3                                                                                    |
| L01CX01         | TRABECTEDINUM                                                                                       | C2-03                                                                                    |
| L01XC08         | PANITUMUMABUM                                                                                       | C2-P3                                                                                    |
| L01XC10         | OFATUMUMAB                                                                                          | C2-P3                                                                                    |
| L01XC12         | BRENTUXIMAB VEDOTIN                                                                                 | C2-P3                                                                                    |
| L01XC15         | OBINUTUZUMAB                                                                                        |                                                                                          |
| L01XE06         | DASATINIB                                                                                           | C2-P3                                                                                    |
| L01XE07         | LAPATINIBUM                                                                                         | C2-P3                                                                                    |
| L01XE08         | NILOTINIB                                                                                           | C2-P3                                                                                    |
| L01XE10         | EVEROLIMUS (VOTUBIA)                                                                                | C2-P6.19                                                                                 |
| L01XE10A        | EVEROLIMUS (AFINITOR)                                                                               | C2-P3                                                                                    |
| L01XE11         | PAZOPANIB                                                                                           | C2-P3                                                                                    |
| L01XE13         | AFATINIBUM                                                                                          | C2-P3                                                                                    |
| L01XE14         | BOSUTINIBUM                                                                                         | C2-P3                                                                                    |
| L01XE16         | CRIZOTINIBUM                                                                                        | C2-P3                                                                                    |
| L01XE17         | AXITINIBUM                                                                                          | C2-P3                                                                                    |

| COD<br>PROTOCOL | DENUMIRE                                                                                                                                                                                                                                                      | sublista/cod boala/cod PNS |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| L01XE18         | RUXOLITINIBUM                                                                                                                                                                                                                                                 | C2-P3                      |
| L01XE23         | DABRAFENIBUM                                                                                                                                                                                                                                                  | C2-P3                      |
| L01XE24         | PONATINIBUM                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |
| L01XE27         | IBRUTINIBUM                                                                                                                                                                                                                                                   | C2-P3                      |
| L01XX44         | AFLIBERCEPTUM                                                                                                                                                                                                                                                 | C2-P3                      |
| L01XX46         | OLAPARIBUM                                                                                                                                                                                                                                                    | C2-P3                      |
| L022B           | EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ                                                                                                                                                                                                                                |                            |
| L026C           | TRASTUZUMABUMUM                                                                                                                                                                                                                                               | C2-P3                      |
| L02BX03         | ABIRATERONUM                                                                                                                                                                                                                                                  | C2-P3                      |
| L031C           | ERLOTINIBUM                                                                                                                                                                                                                                                   | C2-P3                      |
| L032C           | FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM                                                                                                                                                                                                                                  | C2-P3                      |
| L033C           | TRASTUZUMABUM                                                                                                                                                                                                                                                 | C2-P3                      |
| L034K           | BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ                                                                                                                                                                                                                        |                            |
| L037C           | CETUXIMABUM                                                                                                                                                                                                                                                   | C2-P3                      |
| L038C           | SORAFENIBUM                                                                                                                                                                                                                                                   | C2-P3                      |
| L039M           | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, ABATACEPTUM****, TOCILIZUMABUM****                                                                                             |                            |
| L040C           | GOSERELINUM                                                                                                                                                                                                                                                   | B si C2-P3                 |
| L040M           | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPAȚIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, GOLIMUMABUM****                                                                            |                            |
| L041M           | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM****, ADALIMUMABUM****, GOLIMUMABUM****                                                                         |                            |
| L042C           | SUNITINIBUM                                                                                                                                                                                                                                                   | C2-P3                      |
| L043M           | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM****, ADALIMUMABUM****, GOLIMUMABUM****, CERTOLIZUMABUM****, RITUXIMABUM****, TOCILIZUMABUM****, ABATACEPTUM**** |                            |
| L047C           | PEMETREXEDUM                                                                                                                                                                                                                                                  | C2-P3                      |
| L047E           | TRIPTORELINUM                                                                                                                                                                                                                                                 | B si C2-P3                 |
| L04AX02         | TALIDOMIDUM                                                                                                                                                                                                                                                   | C2-P3                      |
| L050C           | INTERFERONUM ALFA 2A                                                                                                                                                                                                                                          | C2-P3                      |
| N0020F          | ATOMOXETINUM                                                                                                                                                                                                                                                  | C1-G15                     |
| N0021F          | METHYLFENIDATUM                                                                                                                                                                                                                                               | C3                         |
| V002D           | DEFERASIROXUM                                                                                                                                                                                                                                                 | C1-G10 si C2-P6.1          |

protocoalele terapeutice A002C, A004C, A005E, A006E, A008E, A010N, A014E, A015E, A016E, A017E, A018E, A019E, A021E, A023E, A024E, A029E, A030Q, A16AX07-P, AE01E, B008D, B009I, B009N, B010N, B011N, B013K, B014I, B015D, B016I, B01AE07, B01AF02, B03XA03-M, B03XA03-E, BD01D, C002I, C003I, C004I, C005I, C008N, C02KX02, CE01E, CI01I-HTP, CI01I-B, D001L, D002L, G001C, G002N, G007N, G009N, G010N, H003N, H011Q, H01CB05, J001G, J010D, J012B, J05AX12, L001C, L001G, L002C, L002G, L003C, L005C, L006C, L020F, L025C, L039C, L044L, L045M, L046C, L048C, L049C, LB01B, LB02B, M003M, N001F, N0026G, N002F, N003F, N004F, N005F, N006F, N007F, N008F, N009F, N010F, N011F, N012F, N013F, N014F, N015F, N016F, N017F, N018F, N019F, N020G, N021G, N022G, N024G, N025G, N026F, N028F, N030C, N032G, N03AX17, NG01G, R001E, R03AC18, R03BB06, R03DX05, V001D, V003D, V004N, B01AF01, C10BA06, H05AA02, L04AA31, L04AX05, R03AL05 si COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) pot fi consultate in documentul "Lista protocoalelor terapeutice cu modificarile si completarile ulterioare-decembrie 2016."

## **DCI: ORLISTATUM**

### **CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE**

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie și consumul de energie ale organismului.

În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creșterea activității fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cea 30%.

Datorită mecanismului de acțiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, amețeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, paretezii) și nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT**

### **1. Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

Pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC  $\geq 35$  Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% și/sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):**

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală, circumferința șoldului și raportul talie/șold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă);

- antecedentelor fiziologice și patologice;

- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

## **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:**

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau hemoglobina glicozilată la pacienții cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienții cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologie;

- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliții lor la pacienții cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic și prolactină la bărbați;

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENȚILOR OBEZI**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC  $\geq$  30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;
2. IMC  $\geq$  35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;
3. IMC  $\geq$  40 Kg/mp cu sau fără comorbidități asociate;
4. Topografia abdominală a țesutului adipos (raport talie/șold  $> 1$  la bărbat și 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicații metabolice și cardio-vasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

### **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT**

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferință talie, circumferință șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologie. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

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

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR CU OBEZITATE**

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);
- afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianță scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ȘI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENȚII CU OBEZITATE TRATAȚI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ȘI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient și sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viață, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienții obezi și contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienții diabetici. Orlistatul ameliorează și multiple alte afecțiuni asociate obezității, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei și sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidența acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT**

### **1. Categori de pacienți - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

Copiii cu **vârste mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 5$  unități peste percentila 95 sau un IMC  $\geq 3$  unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei

standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoza, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

B. S-a dovedit eșecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătățit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicație utilizată pentru controlul obezității.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

## **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):**

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere

d. Măsurarea tensiunii arteriale și compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

## **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu orlistat:**

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau insulinemie a jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

1. diabet zaharat sau toleranță inadecvată la glucoză sau rezistență la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranță la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistența dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);
  3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecțioasă negativi);
  4. prezența hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
  5. existența apneei de somn;
  6. probleme ortopedice;
  7. probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială.
- C. Dorința pacienților de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuși și de aparținători),
- D. Eșecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă și activitate fizică (punctul II.1.B).

### **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT**

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriționiști, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă și activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conține lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conțină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar și vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriționist sau pediatru**, numiți mai jos **medic evaluator**.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariției reacțiilor adverse

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

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Revenirea la normal a parametrilor metabolici
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

**V. CRITERIILE DE EXCLUDERE ( ÎNTRERUPERE ) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE**

- Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariția sarcinii la adolescente
- Complianță scăzută la tratament și monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

## **DCI: COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$  -terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat – terapie triplă

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinația (sitagliptină+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

### **III. Monitorizarea tratamentului:**

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **IV. Contraindicații**

Combinația (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Generale. Combinația (sitagliptină+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **DCI: COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5 mg/1000 mg)**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinația (saxagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza din combinația (saxagliptină+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

### **III. Monitorizarea tratamentului**

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Generale: Combinația (saxagliptină+metformin) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită : După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală : Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții ce au concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați

conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## DCI VILDAGLIPTINUM

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dubla terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformina în monoterapie,
2. Ca dubla terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, și pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,
3. Ca tripla terapie în asociere cu o sulfoniluree și metformina-când exercitiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

### II. Doze și mod de administrare

În condițiile asocierii cu Metformina : doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi : 50 mg dimineata și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineata.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

#### **Informații suplimentare privind populațiile speciale**

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

*Insuficiență hepatică*

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3x limita superioară a valorii normale (LSVN)

### III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

*Insuficiență hepatică*

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3x LSVN .

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunțarea la tratamentul cu Vildagliptin și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reinițiat.

#### ***Insuficiență cardiacă***

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

#### ***Pancreatită acută***

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

#### ***Hipoglicemie***

La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

#### ***Boli cutanate***

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerarea.

#### ***Generale:***

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA .

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori.** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## DCI: SAXAGLIPTINUM

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

#### 1. În terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

#### 2. În terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

### II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

### III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametrii clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Generale:

Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### Pancreatită.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## ” DCI: DAPAGLIFLOZINUM

### I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, tratament adjuvant asociat (dublă terapie).

- în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător.

### II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

### III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală : Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub Clăreance la Creatinină < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiență hepatică: Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”



## DCI LIXISENATIDUM

### ” I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Lixisenatida este indicată la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemizante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Lixisenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

### II. Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza inițială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dimineața oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeași masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dimineața următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a brațului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.
2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială și a HbA1c.
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic-valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1C% și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii Țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **1. Pancreatită acută**

Utilizarea agonștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

#### **2. Afecțiuni gastro-intestinale severe**

Utilizarea agonștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

#### **3. Insuficiență renală**

Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal.

#### **4. Hipoglicemie**

Pacienții tratați cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere

cu insulină bazală și o sulfoniluree-împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

#### 5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

#### 6. Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP-4).

#### 7. Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

#### 8. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepție.

##### Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratatamentul cu lixisenatida trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

9. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

11. Hipoglicemia

## **VI. Reacții adverse**

1. Hipoglicemie

2. Tulburări gastro-intestinale

3. Reacții la nivelul locului de injectare

## 5.Reacții alergice

Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.

## 6.Frecvența cardiacă

A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 µg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie și palpitații.

## **Supradozaj**

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului (creștere a incidenței tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

**VII. Intreruperea tratamentului:** decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## **DCI: SAPROPTERINUM**

### **Criterii de includere:**

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninемiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninемiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.

### **TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)**

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

#### **FCU**

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg/zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

#### **Deficitul de BH4**

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg și zi.

#### **Ajustarea dozei**

Doza zilnică calculată pe baza greutății corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100. De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

## **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere  $\geq 30\%$  a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

### **Criterii de excludere**

non-responsivi

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Prescriptori:** medicii din specialitatea hematologie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului.

## DCI: PIOGLITAZONUM

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

#### 1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este  $\geq 7\%$ , deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni.

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC  $\geq 30$  kg/mp
- circumferința abdominală, în continuare CA  $> 94$  cm la bărbați și  $> 80$  cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

#### 2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ )

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ ).

#### 3. În terapie orală triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ .

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulină, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq 7\%$ , în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

### II. Doze

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c  $< 7\%$ ), doza se poate crește la 45 mg/zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

### III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### IV. Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficiență hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată
- boala cardiacă ischemică.

#### V. Precauții

Retenția hidrică și insuficiență cardiacă .

Monitorizarea funcției hepatice .

Tulburări oculare .

Creșterea greutății corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia .

Hipoglicemia .

Tulburări osoase.

Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.

Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **DCI: SITAGLIPTINUM**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific**

tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonisți PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agonisții PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

### **II. Doze și mod de administrare**

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

### **III. Monitorizarea tratamentului:**

- de către specialistul diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indicii antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a-jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament), parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.
2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la

pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4(sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienții cu insuficiență renală : Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară(clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] >30 pana la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență renală severă ([ClCr] <30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi , tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică : Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.Pancreatita acută : utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută.Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute :durere abdominală severă,persistentă.Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere).Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte ,trebuie întrerupte;dacă pancreatita acută este confirmată ,tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat.Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

6. Copii și adolescenți : Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina și alăptarea : Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP- 4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de catre un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati conform prevederilor legale in vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **DCI: COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)**

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinația este indicată pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

### **II. Doze și mod de administrare**

1. Doza obișnuită de Combinație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combinație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinația trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinație.

2. Administrarea de Combinație în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

### **III. Contraindicații**

Combinația este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min). - Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
  - Deshidratare
  - Infecție severă
  - Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

### **IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii Țintelor terapeutice și ai calității vieții

pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică
2. Funcția renală
3. Intervenția chirurgicală
4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod
5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă
6. Monitorizarea funcției hepatice
7. Creșterea în greutate
8. Hipoglicemia
9. Tulburările oculare
10. Ovarele polichistice
11. Altele
12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.
13. Combinația nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

#### VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinația comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Combinației, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## DCI: EXENATIDUM

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. În terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. În terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

### II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDA poate fi inițiat cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi , în continuare BID, timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea sau, în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru forma cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 µg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Există și varianta cu administrare săptămânală / eliberare prelungită a 2mg de exenatidă. Administrarea se face în aceeași zi din săptămână.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

### III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiența cât mai bun.

#### IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5  $\mu$ g la 10  $\mu$ g trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide
5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.
6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

#### VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

## DCI: ROMIPLOSTINUM

### I. CRITERII DE INCLUDERE

- Romiplostim este considerat **tratament de linia a doua** la pacienții **adulți** cu **purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică** (PTI), care sunt **refractari la alte tratamente** (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)

### II. CRITERII DE EXCLUDERE

- Insuficiența hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### III. TRATAMENT

- Doze:
  - o Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.
  - o **Doza inițială** de romiplostim este de **1 µg/kg**, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.
  - o **Calcularea dozei**

|                                      |                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doza inițială sau dozele ulterioare: | $\text{Greutatea}^* \text{ în kg} \times \text{Doza exprimată în } \mu\text{g/kg} = \text{Doza individuală a pacientului în exprimată } \mu\text{g}$ |
| Volumul care trebuie administrat:    | $\text{Doza în } \mu\text{g} \times 1 \text{ ml} / 500 \mu\text{g} = \text{Cantitatea în ml ce trebuie injectată}$                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exemplu:                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 <math>\mu\text{g/kg}</math> de romiplostim.</p> <p>Doza individuală a pacientului = <math>75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g/kg}</math></p> <p>= 75 <math>\mu\text{g}</math></p> <p>Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = <math>75 \mu\text{g} \times 1 \text{ ml} / 500 \mu\text{g} = 0,15 \text{ ml}</math></p> |
| <p>* La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 <math>\mu\text{g/kg}</math> (vezi tabelul de mai jos).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

- **Ajustarea dozelor:**
- Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie **crescută cu câte 1  $\mu\text{g/kg}$** , până când pacientul **atinge un număr de trombocite  $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$** .
- **Numărul de trombocite** trebuie **evaluat săptămânal**, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). **În continuare**, numărul de trombocite trebuie evaluat **în fiecare lună**.
- **Doza maximă săptămânală** de **10  $\mu\text{g/kg}$**  nu trebuie depășită.
- Ajustați doza după cum urmează:

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| Numărul trombocitelor | Acțiune |
|-----------------------|---------|

|                                       |                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (x 10 <sup>9</sup> /l)                |                                                                                                                                                                                                                            |
| < 50                                  | Se crește doza săptămânală cu 1 µg/kg                                                                                                                                                                                      |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive | Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg                                                                                                                                                                                      |
| > 250                                 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor<br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10 <sup>9</sup> /l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg |

- Ca urmare a **variabilității interindividuale a răspunsului plachetar**, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10<sup>9</sup>/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10<sup>9</sup>/l) și întreruperea tratamentului (400 x 10<sup>9</sup>/l), conform raționamentului clinic.

#### **CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI:**

- **pierderea răspunsului după tratament** administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
- **eșecul menținerii răspunsului plachetar** cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- semne clinice și biologice de **insuficiență hepatică**
- **Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- **necomplianța** pacientului

**I. PRESCRIPTORI:**

- medicii din specialitatea hematologie (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)

## DCI ELTROMBOPAG

### I. Indicația terapeutică

1. Eltrombopag este indicat pentru tratamentul **adulților** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. Eltrombopag poate fi luat în considerare în tratamentul de linia a doua a adulților **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

### II. Criterii de includere în tratament

1. pacienți **adulți** cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică **splenectomizați** care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. tratamentul de linia a doua a adulților **nesplenectomizați** pentru care **tratamentul chirurgical este contraindicat**.

### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitatea eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

### IV. Tratament

#### Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\mu\text{l}$ . Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.
- doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de **un comprimat de 50 mg** Revolade pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, tailandezi sau coreeni) poate fi necesar să începerea tratamentului cu o **doză mai mică, de 25 mg**.

#### - Administrare:

- Se înghite comprimatul întreg, cu apă
- cu **4 ore înainte** de a lua ELTROMBOPAG și timp de **2 ore după** ce se administrează

Revolade, **nu** se consumă nimic din următoarele:

- a) **produse lactate**, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
  - b) **lapte sau cocteiluri de lapte**, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
  - c) **antiacide**, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac
  - d) unele **suplimente cu minerale și vitamine**, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc ; dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.
- **Administrarea medicamentului se va face imediat** ce s-a amestecat pulberea cu apă. Dacă nu se va administra în **maximum 30 minute**, va trebui preparată o nouă doză.

**- Ajustarea dozelor:**

- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

**Asociere:** Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

**Înainte de inițierea tratamentului**

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sânge periferic)
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- la pacienții nesplectomizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

**Periodic**

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sânge periferic) repetată la anumite intervale de timp.
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina), feritina (sideremie și CTLF),
- în caz de asociere interferon cu ELTROMBOPAG se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu ELTROMBOPAG.
- monitorizarea cardiacă
- Când se trece de la comprimate la pulbere pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Se vor efectua analize de laborator pentru testarea funcției ficatului, înainte de a începe tratamentul cu ELTROMBOPAG și la anumite intervale în timpul tratamentului. Se poate întrerupe administrarea ELTROMBOPAG în cazul în care cantitatea acestor substanțe crește prea mult sau dacă apar alte semne de leziune a ficatului.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

## **DCI: FOLLITROPINUM ALFA**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

#### **Indicațiile tratamentului:**

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin și masculin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

**IV. Tratament** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG.

Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra.

Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent.

#### Bărbați infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 18 luni.

#### **SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:**

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

##### **În cazul unui răspuns prezent:**

3. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului
4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

##### **În cazul unui răspuns absent:**

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

##### **În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

##### **În cazul unui răspuns absent:**

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

##### **În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

##### **În cazul unui răspuns absent:**

**Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.**

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obținerii unui răspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

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

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneză ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durată de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigații paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

### **A. Investigații generale:**

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

### **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

### **MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

#### **A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

- a. evaluarea dezvoltării endometriului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

## **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

## **Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

## **EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

## **SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

## **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

#### **Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

#### **Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

#### **Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

#### **Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

#### **Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

### **3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

### **4. Factori de risc:**

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

### **1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

### **2. Co-morbidități:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

- tumori ale hipotalamusului și hipofizei

- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută

- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- insuficiență primară ovariană

### **3. Sarcina și alăptarea**

### **4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

## **DCI: GANIRELIXUM**

### **I. Definiția afecțiunii**

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **II. Tip de tratament**

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

### **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)**

**Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.**

**Ganirelixum se folosește împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.**

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorată ostilității cervicale

Endometrioza ușoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

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

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua a 2-a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

**Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se

injectează ganirelixum dimineata, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanșării ovulației.

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

**Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

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

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficiența moderată sau severă a funcției hepatice

Sarcină sau alăptare.

#### **- Co-morbidități:**

##### **Reacții adverse:**

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienți.

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

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

**Non-compliant:**

**Nu este cazul.**

**VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competență în tratamentul infertilității.

## **DCI: LEVONORGESTRELUM**

### **I. Definiția afecțiunii**

Indicații: menoragie idiopatică

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

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

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

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

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

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

#### **- Reacții adverse:**

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate

devenind minime în timpul primului an și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h.

#### **- Co-morbidități/Contraindicații**

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nedagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

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

- Nu este cazul

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

- Vedeți reacții adverse

### **VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20mcg/24h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică – ginecologie.

## **DCI: LUTROPINA ALFA**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

#### **Indicații ale stimulației ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH.

Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de prima intenție.

## **INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de prima intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

#### **Indicațiile tratamentului:**

Lutropina alfa, în asocieră cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropina alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

## SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI și 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

**În cazul unui răspuns prezent:**

3. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH și 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 10-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

**În cazul unui răspuns prezent:**

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 14-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15-a a ciclului

**În cazul unui răspuns absent:**

**Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.**

Dacă nu s-a obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obținerii unui răspuns excesiv:**

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

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

### **Parametrii clinici:**

#### **Evaluarea cuplului:**

##### **a. Anamneza ambilor parteneri:**

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

### **Parametrii paraclinici:**

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

### **A. Investigații generale:**

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

## **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

### **MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

#### **A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG pentru declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

#### **Se urmărește ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni:

#### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

#### **Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

## **EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

## **SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

## **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

#### **Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

#### **Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

#### **3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

#### **4. Factori de risc:**

- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

#### **1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

#### **2. Co-morbidități:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori active, netratate ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

#### **3. Sarcina și alăptarea**

#### **4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

## **DCI: FOLLITROPINUM BETA**

### **I. Definiția afecțiunii**

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Nu e cazul.

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

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree
- FSH prezent/scăzut
- Prolactină normală
- Ovar polichistic

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

Există mari variații inter și intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convențională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de **50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.**

**Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare**

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

#### **Anovulația cronică:**

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l).

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta și ovulația poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentrațiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi preovulatori multipli care depășesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

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

Hipersensibilitate la substanța activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficiență ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

#### **- Co-morbidități:**

##### **Reacții adverse:**

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

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

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/MI)

#### **- Non-compliant:**

Nu este cazul.

**VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există  
prescriere pe o durată de timp limitată**  
4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

## **DCI: CETRORELIXUM**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **Indicații ale stimulației ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH.

Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

## **CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

### **Indicațiile tratamentului:**

Prevenirea ovulației premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

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

- Vârstă: minimă 18 ani
- Sex: feminin

**Parametri clinico-paraclinici:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acestora și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

**SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI GnRH (CETRORELIXUM):****1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului**

**2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcție de ora administrării)**

**3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)**

**4. Administrare de FSH 225 UI și 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului**

**5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)**

**6. Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului**

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

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului:

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

### **A. Investigații generale:**

Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B și HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulației

Ecografie genitală

### **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparoscopie

Investigații imunologice

Investigații genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

## **INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

### **MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:**

#### **A. Ecografie transvaginală**

**Periodicitate:** în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanșarea ovulației

- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

### **Se urmărește ecografic:**

- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

### **Analize hormonale suplimentare:**

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l șansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

### **EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**

Prezența mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

### **SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

### **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- discomfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

**Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

### **3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de maturare foliculară):**

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

### **4. Factori de risc:**

- vârstă tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

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

### **1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Co-morbidități:** Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

**3. Sarcina și alăptarea**

**4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori:

Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și

endocrinologie.

# PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

## I. Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroză, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.

2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)

3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.

4. imagistică - rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră

5. Anatomopatologie cu imunohistochimie.

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

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

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

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

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

## II. Tratament

### Obiective:

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelelor IGF-1,

c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

### **Metode terapeutice:**

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

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

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor. Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

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

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

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boala respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

#### **2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:**

**a) Agoniștii dopaminergici** (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală - la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute - ca terapie adițională la agoniștii de somatostatin la pacienții parțial responsivi la o doză maximală, în doză de 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi ca tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

**b) Analogii de somatostatin** (octreotid, lanreotid etc.) - se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și determinând scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și nămol biliar dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

**c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant)** - este indicat la pacienții cu niveluri persistent crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte preparate medicamentoase. Poate fi administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin. Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (< 2% din pacienți).

**3. Radioterapia hipofizară** este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni.
- pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni și au contraindicații la chirurgie
- pacienți cu contraindicații pentru tratamentul medicamentos

Efectele radioterapiei se evaluează după o perioadă de 10 - 15 ani în cazul radioterapiei convenționale și 2 - 5 ani în cazul radiochirurgiei stereotactice (Gamma Knife și Cyber Knife).

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

## **PROTOCOL DE TRATAMENT**

### **Indicații:**

1. În **microadenoamele hipofizare (< 10 mm) și tumorile hipofizare cu diametrul de 10 - 20 mm**, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinată); dacă efectul este parțial după 6 luni cu doza maximă de tratament medicamentos, se aplică radioterapia și se continuă tratamentul medicamentos până ce radioterapia are efect (minim 5 ani).

2. În **tumorile hipofizare mari (peste 20 mm)**, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin). Dacă răspunsul este parțial după 6 luni de tratament cu doza maximă de analog de somatostatină, se recomandă tratamentul chirurgical, pentru reducerea masei tumorale. Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și/sau IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.

3. În cazul tumorilor cu **sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană**, chirurgia se practică cu prioritate.

### **III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ**

#### **1. Categoriile de pacienți eligibili**

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

A. Pacienți cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică,

B. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante,

C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dublă terapie,

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul pacientului. Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale, iar în cazul menținerii contraindicației chirurgicale se va indica o nouă cură de radioterapie, după care pot redeveni eligibili pentru tratamentul cu analogi de somatostatină.

E. \* La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

-----

\* Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți).

#### **2. Evaluări pentru inițierea tratamentului**

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

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

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

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

|       |       |        |        |         |  |
|-------|-------|--------|--------|---------|--|
| data  | 0 min | 30 min | 60 min | 120 min |  |
| _____ | _____ | _____  | _____  | _____   |  |

|          |  |  |  |  |
|----------|--|--|--|--|
| Glicemia |  |  |  |  |
| GH       |  |  |  |  |

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

b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui TOTG la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore  $\geq 2,5$  ng/ml confirmă acromegalie activă.

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

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

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

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

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

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

**2.3. Evaluări suplimentare** pentru depistarea eventualelor complicații (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare

- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP)
  - criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn

#### **IV. DOZE**

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

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului. Pentru **Lanreotidum PR**: se recomandă începerea tratamentului cu doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. Dacă se obține un control terapeutic optim se poate înlocui Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

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

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 ng/l și cu nivele scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog

#### **V. MONITORIZAREA ACROMEGALIILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ**

Monitorizarea va fi efectuată de un **medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.**

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval sau minim 5 probe la 30 minute interval) sau GH în TTOG, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curente;

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

**2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH în TOTG sub 1 ng/ml
- IGF1 normal pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

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

**3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore.
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard).
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

## VI. ALGORITM TERAPEUTIC

A. La inițierea terapiei cu analog de somatostatin avizul Comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doză minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 20 mg octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament răspunsul este parțial, medicul curant poate administra doze mai mari: lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni, respectiv octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile.

Pentru Octreotidum LAR, după 3 luni de tratament cu 30 mg im la 28 zile, dacă răspunsul este parțial, medicul curant poate crește doza la 40 mg la 28 zile.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani. El va fi evaluat la 12 luni de la inițierea tratamentului, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

D. Dacă după cel puțin 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară, după caz:

- schimbarea preparatului de analog de somatostatină în doză maximă (Octreotidum LAR 40 mg/28 zile cu Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile, respectiv Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile cu Octreotidum LAR 40 mg/28 zile)

- asocierea tratamentului cu Cabergolină (agonist dopaminergic) în doză de 2 - 4 mg/săpt

- în cazul pacienților cu răspuns parțial la asocierea terapeutică analog de somatostatină și cabergolină se poate opta pentru tratament combinat: analogi de somatostatină (Octreotidum LAR doza de 30 mg/28 zile sau Lanreotidum PR 30 mg/7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant în doza de 40 mg/săptămână cu posibilitate de creștere până la 80 mg/săptămână. Pentru asocierea Pegvisomantului este necesară iradierea hipofizară prealabilă, cu excepția pacienților tineri, de vârstă fertilă (< 40 ani), fără insuficiență gonadotropă la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

- în cazul pacienților fără răspuns la asocierea terapeutică analog de somatostatină și cabergolină se poate opta pentru tratament cu blocant de receptor pentru GH ca monoterapie (vezi Criterii de includere pentru tratamentul cu blocați de receptor al GH: Pegvisomant)

Pentru pacienții cu nivele normalizate ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

- chirurgie (pentru pacienții neoperați, care nu au contraindicație pentru chirurgie)

- radioterapie (pentru pacienții anterior operați sau cu contraindicație pentru chirurgie) - excepție făcând pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Medicul evaluator va cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză + media GH bazal).

e. În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim dar cu istoric (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical) și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii, medicația cu analog de somatostatin nu va fi întreruptă.

f. Pacienții la care tratamentul cu analogi de somatostatin a fost inițiat conform criteriului A (macroadenom hipofizar cu diametru > 2 cm) pierd indicația de tratament medicamentos atunci când tumora a scăzut sub 2 cm, căpătând indicație chirurgicală.

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

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică **optimă** după 12 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie).

- Pacienților cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină cu eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va

recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot redeveni eligibili conform condițiilor de includere.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit).

- Complanța scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

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

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (incluși în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolina și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care deși au fost operați și supuși radioterapiei, nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

NOTĂ: Radioterapia nu este obligatorie la pacienții tineri de vârstă fertilă, operați, fără insuficiență gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu Pegvisomant pe o perioadă variabilă, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. **Evaluarea obligatorie** pentru tratamentul cu pegvisomant este aceeași cu cea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

## **VIII. DOZE PEGVISOMANT**

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

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I.

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

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

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

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

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

A. La interval de 4 - 5 săptămâni, în primele 6 luni:

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

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

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

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

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

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

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiati.

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

D. După 5 ani de tratament fără întrerupere, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active

Notă: În cazul pacienților tratați cu Pegvisomant în monoterapie la care IGF-1 nu s-a normalizat după 6 luni de tratament cu Pegvisomant în doza maximă, se poate opta pentru asocierea terapeutică analog de somatostatină și blocant de receptor de GH.

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

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice
2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului
3. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

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

## PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TUMORILE NEUROENDOCRINE

**Clasificare OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010)** (Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, Thelse ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori neuroendocrine, NET G1 (Ki 67 < 2%)
2. Tumori neuroendocrine, NET G2 (Ki 67 3 - 20%)
3. Carcinoame neuroendocrine, NEC (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20%)
4. Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC
5. Leziuni hiperplazice și preneoplazice - leziuni "tumor-like"

**Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS** (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449:395-401):

| Grad | Grading propus pentru TNE |                    |
|------|---------------------------|--------------------|
|      | Număr mitotic (10 HPF*)   | Indicele Ki-67 (%) |
| G1   | < 2                       | <= 2               |
| G2   | 2 - 20                    | 3 - 20             |
| G3   | > 20                      | > 20               |

\* HPF - high power field = 2mm<sup>2</sup>, cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și cu efect recent dovedit în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID), în cazul TNE G1 și G2, de anșă mijlocie, care au progresat. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate; există însă și cazuri rezistente la tratament.

## **I. CRITERII DE DIAGNOSTIC**

### **1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este mandatoriu**

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A și sinaptofizina. Enolaza specific neuronală (NSE) și CD56 sunt adesea pozitivi în TNE-GEP, dar fără a fi specifici acestei entități tumorale. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică și stabilirea grading-ului tumoral este indexul de proliferare Ki-67.

În cazuri selecționate colorații specifice pentru hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, precum și imunohistochimia pentru receptori de somatostatina.

### **2. Imagistica**

Metodele imagistice tradiționale pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină: radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă, superioară sau inferioară, scintigrafia osoasă cu tehnетиu (dacă există simptomatologie specifică). Metodele imagistice pentru determinarea extinderii bolii sunt: TC torace, abdomen și pelvis, RMN, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă.

Metode cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatina - Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi  $^{11}\text{C}$ -5HTP sau  $^{68}\text{Ga}$ ium. PET-CT cu  $^{18}\text{F}$ FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice.

### **3. Criterii biochimice umorale**

Markerii umorali biochimici relevanți: cromogranina A, care reprezintă un marker general de TNE. La tumorile G3 cromogranina A poate fi adesea normală, dar enolaza specific neuronală poate fi utilă ca marker general de TNE. Pentru tumorile carcinoide (de intestin subțire) se recomandă măsurarea 5-HIAA, serotoninei și a cromograninei A.

Markeri umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/metanefrine.

### **4. Clinica**

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie)
3. Asimptomatic

### **Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza:**

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE și indexul de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și acid 5 hidroxiindol acetic (5-HIAA) cu semnificație clinică, susțin diagnosticul de TNE funcțională. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici, în cazuri selecționate.

Atragem atenția asupra posibilelor cauze de rezultate fals pozitive ale dozării de cromogranina A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2, insuficiență renală, HTA arterială, insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, hepatită cronică, pancreatită, gastrită atrofică cronică, sd. de colon iritabil, artrită reumatoidă, BPOC, hipertiroidism, diferite adenocarcinoame etc.).

4. Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

### **Metode terapeutice:**

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT)

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid), ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale. TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ), la care la un bilanț imagistic de urmărire se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatină cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapie sistemică

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu<sup>90</sup>-DOTATOC și Lutețiu<sup>177</sup>-DOTA-octreotat
7. Tratament medical imunologic cu Interferon

## **Protocol de tratament**

### **I. Principii**

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplastice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 metastazate.  
Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul seric de hormoni. Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg la 4 săptămâni în TNE G1 și G2, de ansă mijlocie care au progresat.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

### **II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:**

Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, +/- NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67, funcțională sau nefuncțională, cu tumora prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator.

Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinar).

Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3, cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut.

Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatin demonstrați în masă tumorală.

### **III. Criterii de urmărire terapeutică**

- a) simptomatologie clinică de sindrom carcinoid
- b) markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA
- c) evaluarea volumului tumoral

Prima evaluare se efectuează după 3 luni de tratament, apoi la 6 luni de tratament. Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3 luni.

Rezultatele evaluării:

- a) ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- b) scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- c) stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic

**justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

#### **IV. Posologie**

- **Octreotid (forme cu eliberare prelungită-LAR)** 20 sau 30 mg i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii dozei până la maxim 60 mg/lună.

- Doza inițială este 20 mg, i.m. la fiecare 4 săptămâni.

- Pentru efectul anti-proliferativ doza inițială recomandată este de 30 mg la fiecare 4 săpt.

- **Lanreotid**

- **Lanreotid PR - 30 mg** i.m. la 14 zile, cu posibilitatea creșterii dozei la maxim 30 mg i.m. la 7 zile

Doza inițială este de 30 mg Lanreotid PR, i.m. la fiecare 14 zile. În condițiile unui răspuns nesatisfăcător la evaluarea de 3 luni post-terapie, se poate trece la administrarea de Lanreotid Autogel 120 mg la 28 de zile.

- **Lanreotid Autogel 120 mg** - soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatina cu acțiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid PR 30 mg i.m. la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR 20 mg, i.m. odată pe lună. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/lună, iar de Lanreotid autogel 120 mg/lună.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform

ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 luni.

## **VI. Criterii de întrerupere a terapiei**

progresia bolii, evidențiată imagistic, dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor

lipsa de complianță la tratament și monitorizare

decesul pacientului

**VII. PRESCRIPTORI:** medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

# **PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE**

Bolile creșterii și dezvoltării au o mare capacitate de influențare a opiniei publice tocmai **prin impactul lor emoțional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum și cu prevalența lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creștere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puțin 2,5% din populația infantilă 3 - 16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare și ascunde o cohortă impresionantă de frustrări și de suferința pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puțin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinților nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri (de la tulburări auxologice la tulburări metabolice) rezultate din neaplicarea măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.**

## **SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII**

- Promovarea în termen scurt a unei creșteri liniare compensatorii la hipostaturali
- Promovarea creșterii lineare în termen lung la hipostaturali
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil
- Asigurarea securității terapeutice

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE**

### **I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH**

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (STH, GH)**, deficiență demonstrabilă prin investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- a. Deficitul statural trebuie să fie 2,5 DS sau mai mare
- b. Deficitul statural între -2 și -2,5 DS și viteza de creștere în ultimul an cu 2 DS sub media vârstei sau viteza de creștere în ultimii 2 ani cu 1,5 DS sub media vârstei.
- c. La copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator creșterea deficitului statural cu 0,5 DS pe an
- d. Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere

e. Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreției GH (insulina, arginina hidroclohid/arginină hidroclohid-GHRH, clonidina, glucagon-propranolol, L-DOPA-propranolol) sau 1 test negativ și o valoare a IGF I în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă.

f. La pacienții de vârstă pubertară în vederea excluderii deficitului tranzitor de GH se poate efectua priming cu steroizi sexuali înaintea testării GH în dinamică.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă:

a. au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;

b. statura mai mică de 1,5 DS față de talia medie parentală exprimată în DS

c. au VO normală sau întârziată față de vârstă cronologică

d. au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă

e. fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal, la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

**Sindromul Russell Silver** este considerat o deficiență de STH cu trăsături particulare și are aceeași indicație de principiu.

### **Această indicație se codifică 251**

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă de asemenea **copiilor cu sindrom Turner și sindrom Noonan** (TS și TN). Următoarele aserțiuni merită luate în considerație în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

a. diagnosticul și tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuși)

b. introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali.

### **Această indicație se codifică 865**

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **insuficiență renală cronică** cu condiția să aibă:

a. talie  $\leq$  -2 DS

b. viteza de creștere mai mică de -2 DS/an

c. status nutrițional optim

d. anomalii metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min la nedializați

e. terapie steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

a. Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim

b. Corectarea anemiei

c. Corectarea acidozei (bicarbonat seric  $> 22$  mEq/l)

d. Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4)

e. Administrare de derivați de vit. D

#### **Această indicație se codifică 251**

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)** este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

a. Au greutatea la naștere sub 2 SD sau lungimea sub 2 SD raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale

b. Au la 4 ani o statură  $\leq -2,5$  DS

c. Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta

d. Au IGF I mai mic sau normal pentru vârstă

#### **Această indicație se codifică 261**

I.1.5. Considerații tehnice

a. Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989. (vezi anexe)

b. Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.

c. Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 10 ng/ml inclus

d. Valorile greutății și lungimii la naștere în funcție de vârsta gestațională vor fi apreciate conform tabelului anexat

e. DS talie medie parentală =  $[(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată}) / 2] \times 0,72$

### **I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH**

(\* evaluări nu mai vechi de 3 luni,

\*\* evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice\*

b. radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă\*\*;

c. dozare IGF I\*;

d. dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele de la punctul 1.1)\*\*.

e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină\*

f. dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene\*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice\*.

g. imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale\*\* (la pacienții de la punctul 1.1).

h. în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular\*, documentarea excluderii altei cauze de hipostatură (a se vedea fișa de inițiere).

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forță, pacienții cu deficiență de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4 - 6 deviații standard sub media vârstei).

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - în medie 25 - 75 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare.

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)**

IV.1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia cu GH (București, Craiova, Constanța, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

a. auxologici

b. de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic anual în nanismele GH suficiente);

c. clinic (efecte adverse).

Problemele persistente și necorectabile de aderență la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în GHD un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS)

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

Conduita față de pacienții la care se declanșează spontan pubertatea (la vârsta normală) în timpul tratamentului cu somatropin

- se recomandă reevaluarea pacientului și ajustarea dozelor în funcție de rezultat

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

**Prescriptori:** medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - insuficiența renală cronică). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului, a corectitudinii administrării și a complianței între evaluări.

## DCI: RIBAVIRINUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

#### Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

| Stadiul BCR                 | Ribavirinum                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)    | 800 - 1200 mg în două doze                                  |
| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min) | 400 - 800 mg<br>(Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min) |
| 5 (eRFG < 15 mL/min)        | Nu este recomandată                                         |

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

**Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.

## DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

| Stadiul BCR                 | Peginterferonum alfa 2b    |
|-----------------------------|----------------------------|
| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)    | 1,5 mcg/kg - săptăm., s.c. |
| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min) | 1 mcg/kg - săptăm., s.c.   |
| 5 (eRFG < 15 mL/min)        | 1 mcg/kg - săptăm., s.c.   |

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

### Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

| Stadiul BCR                 | Doza Peginterferonum alfa 2a |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)    | 180 mcg/săpt., s.c.          |
| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min) | 135 mcg/săpt., s.c.          |
| 5 (eRFG < 15 mL/min)        | 135 mcg/kg - săpt., s.c.     |

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

### Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: LAMIVUDINUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|            | eRFG (mL/min)               |                                                        |                                                        |                                                       |                                                       |
|------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|            | $\geq 50$                   | 30 - 50                                                | 10 - 29                                                | $< 10$                                                | HD                                                    |
| Lamivudina | 100 mg<br>p.o. la<br>24 ore | 100 mg<br>inițial,<br>apoi 50 mg,<br>p.o. la<br>24 ore | 100 mg<br>inițial,<br>apoi 25 mg,<br>p.o. la<br>24 ore | 35 mg<br>inițial,<br>apoi 15 mg,<br>p.o. la<br>24 ore | 35 mg<br>inițial,<br>apoi 10 mg,<br>p.o. la<br>24 ore |

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

### Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune] confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

| Stadiul BCR                    | Peginterferonum alfa 2b    |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)       | 1,5 mcg/kg - săptăm., s.c. |
| 3 - 4 (eRFG<br>15 - 59 mL/min) | 1 mcg/kg - săptăm., s.c.   |
| 5 (eRFG < 15 mL/min)           | 1 mcg/kg - săptăm., s.c.   |

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

### Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

| Stadiul BCR                 | Doza Peginterferonum alfa 2a |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)    | 180 mcg/săpt., s.c.          |
| 3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min) | 135 mcg/săpt., s.c.          |
| 5 (eRFG < 15 mL/min)        | 135 mcg/kg - săpt., s.c.     |

În infecția cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

În infecția cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

### Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: ENTECAVIRUM

### Indicații

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|                                                     | eRFG (mL/min)               |                              |                              |                              |                         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                                                     | $\geq 50$                   | 30 - 50                      | 10 - 29                      | $< 10$                       | HD                      |
| Entecavirum                                         | 0.5 mg<br>p.o.<br>la 24 ore | 0.25 mg<br>p.o.<br>la 24 ore | 0.15 mg<br>p.o.<br>la 24 ore | 0.05 mg<br>p.o.<br>la 24 ore | Administrare<br>după HD |
| Entecavirum<br>(la non-responsivi<br>la lamivudina) | 1 mg p.o.<br>la 24 ore      | 0.5 mg<br>p.o.<br>la 24 ore  | 0.3 mg<br>p.o.<br>la 24 ore  | 0.1 mg<br>p.o.<br>la 24 ore  | Administrare<br>după HD |

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

### Prescriptori

Medici specialiști nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

### DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

### Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|          | eRFG (mL/min)              |                            |                            |        |                         |
|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|-------------------------|
|          | $\geq 50$                  | 30 - 50                    | 10 - 29                    | $< 10$ | HD                      |
| Adefovir | 10 mg<br>p.o.<br>la 24 ore | 10 mg<br>p.o.<br>la 48 ore | 10 mg<br>p.o.<br>la 72 ore | ?      | 10 mg p.o.<br>la 7 zile |

| \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ |

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

### **Prescriptori**

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

### Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

### Tratament

#### Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### Doze

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|          | eRFG (mL/min)              |                            |                            |        |                         |
|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|-------------------------|
|          | $\geq 50$                  | 30 - 50                    | 10 - 29                    | $< 10$ | HD                      |
| Adefovir | 10 mg<br>p.o.<br>la 24 ore | 10 mg<br>p.o.<br>la 48 ore | 10 mg<br>p.o.<br>la 72 ore | ?      | 10 mg p.o.<br>la 7 zile |

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

### Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

### Prescriptori

Medici în specialitatea nefrologie

## DCI: CLOFARABINUM

### I.DEFINITIA AFECTIUNII:

- leucemia limfoblastica acuta (LLA)

### II.INDICAȚIE

- Tratamentul **leucemiei limfoblastice acute (LLA)**
- la **copii și adolescenții** cu vârste  **$\leq 21$  ani la momentul diagnosticului inițial**
- care au suferit o **recidivă** sau care sunt **refractari** la tratament,
- după primirea a **cel puțin două regimuri anterioare** și
- pentru care **nu există o altă opțiune** terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

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

Copii și adolescenți:

- **Doza recomandată** este de **52 mg/m<sup>2</sup>** de suprafață corporală, administrată prin **perfuzie intravenoasă** cu durată de **2 ore zilnic, 5 zile consecutive**.
- **Ciclurile de tratament** trebuie repetate **la fiecare 2 până la 6 săptămâni** (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică,  $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/\text{l}$ ) și revenirea la normal a funcției organelor.
- Poate fi necesară **o reducere cu 25%** a dozei la pacienții care prezintă **toxicitate semnificativă**

### MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- **Hemoleucograma completă** și **numărătoarea plachetelor** trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.
- **Funcția renală** și **hepatică** înainte de tratament, **în timpul** tratamentului activ și **după tratament**.
  - o Tratamentul cu clofarabină trebuie **întrerupt imediat** în cazul în care se observă o **creștere marcată** a valorii **creatininei** sau **bilirubinei**.
- **Statusul funcției respiratorii**, **tensiunea arterială**, **echilibrul fluidelor** și **greutatea corporală**, pe întreaga **durată** a perioadei de **administrare de 5 zile** a clofarabinei, precum și **imediat după** încheierea ei.

### CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE:

- la pacienții la care **nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri** de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu **continuarea tratamentului trebuie evaluate** de către medicul currant

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

- **Hipersensibilitate** la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu **insuficiență renală severă** sau **insuficiență hepatică severă**.
- **Alăptarea trebuie întreruptă** înainte de, în timpul și după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un **efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile** (sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol)

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

- medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

## **DCI: NELARABINUM**

### **I.DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

### **II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- Pacienți cu **leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)** și
- **limfom limfoblastic cu celule T (LL-T)**,
- care **nu au răspuns** sau au suferit o **recădere**
- în urma tratamentului cu **cel puțin două linii** de chimioterapie.

### **III.TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)**

#### **- Doze**

- o Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.
- o Doza recomandată de nelarabină **pentru adulți** este de **1500 mg/m<sup>2</sup>** administrată **intravenos** în decurs de **peste două ore** în **zilele 1, 3 și 5**, repetându-se **la intervale de 21 de zile**.
- o Doza recomandată de nelarabină pentru **copii și adolescenți** (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de **650 mg/m<sup>2</sup>** administrată **intravenos** în decurs de **peste o oră**, timp de **5 zile consecutiv**, repetându-se **la intervale de 21 de zile**.
- o Sunt disponibile **date limitate** de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta **sub 4 ani**.

#### **- Mod de administrare:**

Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

- **Ajustarea dozelor:**
  - o Tratamentul cu nelarabină **trebuie întrerupt** la primul semn de **evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare**, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
  - o **Amânarea dozelor ulterioare** este o **posibilitate** în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.
  - o Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri.
  - o Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.
  
- **Perioada de tratament**
  - o Tratamentul va fi administrat **atâta timp cât se observă un beneficiu clinic** sau până la **apariția unei toxicități inacceptabile**.

#### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie **observați atent** pentru orice semne sau simptome de **toxicitate neurologică**.
- **Hemoleucograma**, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu **insuficiență renală** trebuie **atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice**.
- Se recomandă **hidratare intravenoasă** conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu **risc de sindrom de liză tumorală**.

#### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

- Eficiența terapiei se evaluează până la
  - o apariția unui **răspuns complet** (numărul de blaști la nivel medular  $\leq 5\%$ , nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
  - o până la apariția unui **răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică**.

#### **CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt

- la primul semn de **evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare**, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC).
- **Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **IV.PRESCRIPTORI**

- Medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

## DCI Azacitidinum

### I. Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

### II. Criterii de includere:

- (1) Tratamentul pacienților **adulți** cu **leucemie acută mieloidă (LAM)** cu **20-30% blaști și linii multiple de displazie**, conform clasificării OMS.
- (2) Tratamentul pacienților **adulți** cu **leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)** cu **10-19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.**
- (3) Tratamentul pacienților **adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare**, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

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

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

### IV. Tratament:

#### A. Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

**Doza inițială** recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m<sup>2</sup>** de suprafață corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienților trebuie să li se administreze **antiemetice** ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

#### B. Perioada de tratament:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze **cel puțin 6 cicluri**. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o **evaluare** a răspunsului sau eșecului **mai devreme de trei luni nu e recomandată**.

Tratamentul trebuie **continuat** atât timp **cât pacientul beneficiază** de pe urma tratamentului **sau până la progresia** bolii.

### Monitorizarea tratamentului :

- A. Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigate:

- **Hemoleucograma completă** trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității,

dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

- **Evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară
- **funcția hepatică**
- **funcția renală**
- **semnele și simptomele de hemoragie** (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

#### **B. Investigații pe parcursul tratamentului**

- **Hematologie - sânge periferic**
  - hemograma la 2-3 zile (sau la indicație)
  - tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ( $L > 1000$ ), sau la indicație
- **Hematologie - măduvă osoasă**
  - aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului
- **Biochimie**
  - uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
  - ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
  - procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **Hemostază** - la indicație
- **Imagistică** - RX, Eco, CT, RMN - la indicație
- **Bacteriologie**
  - hemoculturi - ascensiune febrilă  $> 37,8^{\circ}\text{C}$  (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de  $38,3^{\circ}\text{C}$ ), repetat dacă persistă febra  $> 72$  ore sub tratament antibiotic
    - exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație
    - cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
    - test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

#### **C. La sfârșitul tratamentului de inducție**

- **Hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **Citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **Biologie moleculară** - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

#### **D. La sfârșitul tratamentului**

- **Hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **Citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- **Biologie moleculară** - dacă exista un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

### **Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fara corpi Auer, absenta imunofenotipului de celula stem leucemica, eventual a modificarilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

### **Criterii de întrerupere a tratamentului**

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul **reacțiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

## **V. Prescriptori**

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

## ***DCI: DECITABINUM***

### **I.INDICATII: leucemie acuta mieloida**

### **II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Pacienți **adulți, nou diagnosticați** cu **leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară**, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)
- care **nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție**,

### **III.CRITERII DE EXCLUDERE**

- **Hipersensibilitate** la decitabină sau la oricare dintre excipienți.
- **insuficiență cardiacă congestivă severă**
- **boală cardiacă instabilă clinic**

### **IV.TRATAMENT**

- **Doze și mod de administrare:**
  - o Decitabina se administrează prin **perfuzie intravenoasă**.
  - o Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de **20 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală, prin **perfuzie intravenoasă** cu durată de **1 oră**, cu **repetare zilnică** timp de **5 zile consecutive** (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).
  - o **Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m<sup>2</sup>**, iar **doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m<sup>2</sup>**.
  - o În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
  - o **Ciclul** trebuie repetat o dată **la 4 săptămâni**, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată.
  - o Se recomandă ca pacienții să urmeze **minimum 4 cicluri de tratament**; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.
  - o Tratamentul poate fi **continuat** atâta timp **cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă**, de exemplu, în **absența progresiei evidente**.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- **Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament**
- **Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia** (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun **amânarea tratamentului** cu Decitabinum și **reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse**
- Monitorizarea **funcției hepatice și renale**

### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

- **Răspunsul la terapia de inducție** este monitorizat prin **examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate**.
- **În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție**, efectuarea unui **aspirat medular** este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.
- **Parametrii de evaluare a remisiunii complete** ce trebuie monitorizați sunt **celularitatea medulară normală** cu un **procent de blăști < 5%**, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

### **CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

- În cazul în care **după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice** ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), **nu revin** la valori preterapeutice sau dacă **apare progresia bolii** (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

### **V.PRESCRIPTORI**

- medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

## „DCI: TRABECTEDINUM

### I. Indicații:

- a) Tratamentul pacienților adulți cu sarcoame de țesuri moi în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;
- b) În asociere cu doxorubicina lipozomala pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian, sensibil la platină, cu episoade de recădere.

### II. Criterii de includere:

- a) Vârstă > 18 ani
- b) Număr absolut neutrofile  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- c) Număr de trombocite  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- d) Bilirubina  $\leq$  limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- e) Fosfataza alcalină (FAL)  $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$  (dacă creșterea este de origine osoasă se va lua în considerare valoarea izoenzimelor hepatice 5-nucleozidază sau gamma-glutamil transpeptidazei)
- f) Albumină  $\geq 25 \text{ g/l}$
- g) AST și ALT  $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$
- h) Clearance creatinină  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (monoterapie), concentrația plasmatică a creatininei  $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $132,6 \mu\text{mol/l}$ ) sau clearance creatinină  $\geq 30 \text{ ml/min}$  (tratament asociat)
- i) Creatin fosfokinaza (CPK)  $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$
- j) Hemoglobină  $\geq 9 \text{ g/dl}$ .

### III. Criterii de excludere:

- a) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.
- b) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.
- c) Alăptare
- d) Asocierea cu vaccinul febrei galbene
- e) Lipsa de răspuns terapeutic

### IV. Criterii de reducere a dozei /întrerupere definitivă a tratamentului (la latitudinea medicului curant):

- a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile
- b) Trombocitopenie sub  $25.000/\text{mm}^3$
- c) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste  $2,5 \times \text{LSVN}$
- d) Creșterea AST sau ALT peste  $2,5 \times \text{LSVN}$  (monoterapie) sau peste  $5 \times \text{LSVN}$  (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21
- e) Orice reacții adverse de gradul 3 sa 4 (greață, vărsături, astenie, etc.)

*Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:*

|  |                          |                |
|--|--------------------------|----------------|
|  | Sarcoame de țesuturi moi | Cancer ovarian |
|--|--------------------------|----------------|

|                 | Trabectedin           | Trabectedin            | DLP                  |
|-----------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Doza inițială   | 1,5 mg/m <sup>2</sup> | 1,1 mg/m <sup>2</sup>  | 30 mg/m <sup>2</sup> |
| Prima reducere  | 1,2 mg/m <sup>2</sup> | 0,9 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg/m <sup>2</sup> |
| A doua reducere | 1 mg/m <sup>2</sup>   | 0,75 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup> |

*Reescaladarea dozei nu este permisă.*

Atenționări:

- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Neutropenia și trombocitopenia
- Greață și vărsături
- Rabdomioliza și creșterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Reacții la locul de injectare
- Reacții alergice
- Disfuncția cardiacă
- Alte reacții

**V. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

**VI. Forma de administrare:**

- Sarcoame de țesuturi moi: 1,5mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală în 24 de ore (piv), la 3 săptămâni
- Cancer ovarian: 1,1 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală în 3 ore (piv), după DLP, la 3 săptămâni.

Doza inițială DLP se va face cu o viteză care să nu depășească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

**VII. Monitorizare:**

- parametri hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze și CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluția bolii.

**Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală.”

## DCI: PANITUMUMABUM

### I. Definiția afecțiunii - Neoplasm colorectal

Panitumumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă):

1. în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu FOLFOX sau FOLFIRI
2. în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan și inhibitori EGFR).
3. ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan.

### II. Criterii de includere:

A. diagnostic histopatologic sau citologic de adenocarcinom la nivelul colonului sau/și rectului

B. stadiul metastatic, conform clasificării TNM

C. prezența genei RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic (non mutantă)

D. vârstă > 18 ani

E. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:

- numărul absolut de neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- numărul de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/L$
- aspartat aminotransferază (AST)  $\leq 3 \times$  limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice,  $AST \leq 5 \times$  limita superioară a valorilor normale)
- alanin-aminotransferază (ALT)  $\leq 3 \times$  limita superioară a valorilor normale (iar în cazul prezenței metastazelor hepatice,  $ALT \leq 5 \times$  limita superioară a valorilor normale)
- bilirubina totală  $\leq 1,5 \times$  limita superioară a valorilor normale
- clearance creatinină > 50 ml/min
- magneziu, calciu, potasiu seric: valori necontrolabile prin tratament specific

### III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. pacienți cu neoplasm colorectal metastatic și gena RAS mutantă sau la care status-ul genei RAS este necunoscut
3. pneumonită interstițială
4. fibroză pulmonară
5. metastaze la nivelul sistemului nervos central necontrolate terapeutic
6. administrarea precedentă a chimioterapiei sau terapiei sistemice pentru stadiul metastatic de cancer colorectal, cu excepția pacienților care au primit chimioterapie (adjuvantă, neoadjuvantă sau radiosensibilizantă) pe bază de fluoropirimidine în urmă cu mai puțin de 6 luni:

7. radioterapie administrată în urmă cu 14 zile
8. persistența toxicităților determinate de administrarea radioterapiei
9. hipersensibilitate la medicația ce conține platină sau la 5 fluorouracil, sau la leucovorină
10. infecție prezentă ce necesită tratament sistemic sau orice infecție necontrolată în urmă cu 14 zile
11. boli cardiovasculare semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, insuficiență cardiacă congestivă, aritmie cardiacă severă, necontrolată) în urmă cu 1 an
12. boală inflamatorie intestinală activă, sau alte afecțiuni intestinale care determină diaree cronică (diaree de grad >2 conform CTCAE versiunea 3)
13. tratamentul unei infecții sistemice, în ultimele 14 zile
14. afecțiuni care cresc riscul de toxicitate (de exemplu deficiența de dihidropirimidine, ascită semnificativă, pleurezie semnificativă, sindromul Gilbert)
15. neuropatie periferică senzorială cu afectare funcțională de grad>3 conform CTCAE versiunea 3, indiferent de cauză
16. intervenție chirurgicală majoră (ce necesită anestezie) în ultima lună, sau intervenție chirurgicală minoră în ultimele 14 zile
17. persistența toxicității post intervenție chirurgicală
18. sarcină / alăptare.

**Atenționări:**

- Înainte de inițierea tratamentului cu panitumumab este necesară demonstrarea existenței statusului RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic. Status-ul mutațional trebuie determinat de către un laborator cu experiență care folosește o metodă de testare a mutațiilor KRAS (exoni 2,3 și 4) și NRAS (exoni 2,3 și 4) validată.
- Panitumumab nu trebuie administrat intravenos prin injectare rapidă sau în bolus.
- La pacienții tratați cu panitumumab au fost observate complicații infecțioase care pot pune viața în pericol și complicații infecțioase letale incluzând fascită necrozantă și sepsis; după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică la pacienții tratați cu panitumumab.
- Înaintea inițierii tratamentului cu panitumumab, pacienții trebuie testați pentru depistarea hipomagnezemiei și hipokaliemiei.
- Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au apărut la mai mult de 24 ore după perfuzie, incluzând un caz de angioedem cu evoluție letală care a apărut la mai mult de 24 ore după perfuzare. Pacienții trebuie să fie atenționați despre posibilitatea de apariție a unei reacții adverse cu debut întârziat și trebuie instruiți să contacteze medicul dacă apar simptome ale unei reacții de hipersensibilitate.
- La pacienții care prezintă diaree severă și deshidratare a fost observată insuficiența renală acută. Pacienții care au diaree severă trebuie instruiți să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.
- Panitumumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă.
- La femeile cu potențial fertil, trebuie luate măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu panitumumab și pentru încă 2 luni de la administrarea ultimei doze; dacă panitumumab este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie atenționată asupra riscului

potențial de pierdere a sarcinii sau riscului potențial asupra fătului.

#### **IV. Tratament**

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată de panitumumab este de 6 mg/kg administrată o dată la fiecare două săptămâni. Combinația acceptată a aduce economii bugetare conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale este cea dintre concentrația de 100 mg și cea de 400 mg.

*Pacienții vârstnici* (cu vârsta  $\geq 65$  ani): Nu există date clinice care să susțină ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

*Insuficiență renală*: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală.

*Insuficiență hepatică*: Siguranța și eficacitatea panitumumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### **V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

- în cazul apariției toxicității dermatologice sau apariției toxicității la nivelul țesuturilor moi asociată cu complicații inflamatorii sau infecțioase grave sau care pot pune viața în pericol, administrarea de panitumumab trebuie întreruptă

- în cazul apariției sau agravării simptomelor pulmonare, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt și trebuie realizată o investigație promptă a apariției acestor simptome; dacă se stabilește diagnosticul de boală pulmonară interstițială tratamentul cu panitumumab trebuie oprit definitiv și pacientul trebuie tratat corespunzător

- dacă apar reacții adverse severe sau care pun în pericol viața în timpul perfuzării sau oricând după perfuzare (de exemplu prezența bronhospasmului, angioedem, hipotensiune arterială, necesitatea tratamentului parenteral sau anafilaxie), panitumumabul trebuie întrerupt definitiv; la pacienții care prezintă o reacție ușoară sau moderată legată de perfuzare (gradele 1 și 2 CTCAE versiunea 4.0) viteza de perfuzare trebuie scăzută în timpul respectivei perfuzări; se recomandă menținerea acestei viteze scăzute de perfuzie în cazul tuturor perfuziilor ulterioare.

- dacă este confirmat diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu panitumumab trebuie întrerupt temporar sau definitiv;

- dacă este diagnosticată cheratita, trebuie luate cu atenție în considerare beneficiile și riscurile continuării tratamentului.

- apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

- reacțiile dermatologice de gradul 3 (CTCAE versiunea 4.0) sau mai mare sau reacțiile adverse cutanate considerate intolerabile, impun anumite modificări ale dozei de panitumumab, care sunt menționate în tabelul de mai jos:

| Apariția simptomelor cutanate: $\geq$ gradul 3 <sup>1</sup> | Administrarea de panitumumab | Rezultat               | Reglarea dozelor                               |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|
| Apariție inițială                                           | întrerupeți 1 sau 2 doze     | ameliorat(< gradul 3)  | se continuă perfuzia cu 100% din doza inițială |
|                                                             |                              | nu este recuperat      | se întrerupe administrarea                     |
| La a doua apariție                                          | întrerupeți 1 sau 2 doze     | ameliorat(< gradul 3)  | se continuă perfuzia cu 80% din doza inițială  |
|                                                             |                              | nu este recuperat      | se întrerupe administrarea                     |
| La a treia apariție                                         | întrerupeți 1 sau 2 doze     | ameliorat (< gradul 3) | se continua perfuzia cu 60% din doza inițială  |
|                                                             |                              | nu este recuperat      | se întrerupe administrarea                     |
| La a patra apariție                                         | întrerupeți tratamentul      | -                      | -                                              |

<sup>1</sup>Mai mare sau egal cu gradul 3 este definit ca sever sau care pune viața în pericol.

Perioada de tratament: Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

## VI. Monitorizarea tratamentului.

Pacienții vor fi monitorizați:

o imagistic prin ex CT / RMN

o periodic, sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea reacțiilor dermatologice; pacienții cu reacții dermatologice severe sau toxicitate la nivelul țesuturilor moi sau la care apare agravarea reacțiilor în timpul administrării de panitumumab trebuie monitorizați pentru depistarea dezvoltării de sechele inflamatorii sau infecțioase (incluzând celulită și fascită necrozantă) și trebuie inițiat prompt tratamentul adecvat

o periodic, inclusiv până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului, pentru apariția hipomagnezemiei, hipocalcemiei asociate, hipokaliemiei și a hiperglicemiei

- o pentru reacții legate de perfuzare
- o periodic pentru detectarea insuficienței renale acute
- o periodic pentru depistarea infecției de tract urinar
- o periodic pentru identificarea afectării hematologice (anemie, leucopenie)
- o periodic sau de câte ori este clinic indicat pentru depistarea tulburărilor vasculare (hipertensiunii arteriale sau hipotensiunii arteriale, trombozei venoase profunde)
- o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic, pentru identificarea afectării respiratorii (embolie pulmonară, epistaxis, brohospasm)
- o periodic, sau de câte ori este clinic indicat pentru apariția tulburărilor gastro-intestinale
- o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea semnelor și simptomelor sugestive de cheratită ca de exemplu apariția sau agravarea inflamației oculare, lacrimației, sensibilității la lumină, vederii încețoșate, durerii oculare și/sau înroșirii ochilor
- o periodic pentru detectarea dezechilibrelor electrolitice (hipokaliemie, hipomagnezie)

## **VII. Prescriptori.**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

# DCI: OFATUMUMAB

## I. DEFINITIA AFECTIUNII

Leucemia Limfatica Cronica (LLC)

## II. INDICATII TERAPEUTICE

1. **Leucemia limfatica cronica netratata anterior** – pentru pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină – Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;
2. **Leucemia limfatica cronica refractara** – la pacienții cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;
3. **Leucemia limfatica cronica recidivata** – la pacienții cu leucemie limfatica cronica recidivata – Ofatumumab în asociere cu Fludarabina și Ciclofosfamida
4. Vârsta > 18 ani;

## III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatica cronica diagnosticata conform criteriilor internationale cu boala activa care necesita tratament
2. Leucemie limfatica cronica :
  - a. netratat anterior
  - b. ineligibila pentru tratamentul pe baza de fludarabina datorita comorbiditatilor
3. Leucemia limfatica cronica refractara la tratamentele cu fludarabina si Alemtuzumab,
4. Leucemie limfatica cronica recidivata
5. Varsta peste 18 ani

## IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ activa
3. Hipersensibilitate la substanta activa sau la excipientii din compozitia produsului.

## V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE SI EVALUARE RISC:

- anamneza, examen clinic
- hemoleucograma + formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange si/sau maduva prin **citometrie în flux**

- testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examelele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înainte începerii tratamentului cu a (cel puțin AgHBs și anti HBc) deoarece pacienții cu hepatita activă trebuie exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluați și să primească acordul specialistului hepatolog.

## **VI. TRATAMENT**

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

### **Premedicație**

Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme de administrare:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

### **Doze :**

#### ***LLC netratată anterior :***

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

#### ***LLC refractară***

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie și 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

## **LLC recidivantă**

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina și Ciclofosfamida

### **Mod de administrare :**

- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluția pentru perfuzie se obține prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) și trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei inițiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacții rata de perfuzie va crește (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore și 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/oră cu o creștere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacții adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la **scăderea vitezei** de administrare a perfuziei.
  - o În cazul unor **reacții adverse ușoare sau moderate**, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea inițială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariția reacțiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de inițiere a perfuziei. Se poate continua creșterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
  - o În cazul unei **reacții adverse severe**, perfuzia trebuie întreruptă și reinițiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creșterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcție de decizia medicului și de toleranța pacientului (fără a depăși dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

### **Monitorizare :**

- Evaluare preterapeutică
  - o Verificarea diagnosticului
  - o Determinarea stadiului bolii – examen clinic, prezenta/absenta semne B, hemograma completă
  - o Înregistrare status performant (ECOG)
  - o hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
  - o alte analize de biochimie, funcție renală hepatică și ionograma
  - o teste virale – AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
  - o optional, deleția 17 / mutație p53

- o evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc aparitie sindrom de liza tumorala cu preventia si tratarea acestuia
- Evaluare periodica a hemogramei si teste biochimice
- Toți pacienții trebuie să fie verificați pentru semne **de infecție cu virusul hepatitic B** (VHB) prin determinarea AgHBs și anticorpilor anti-HBc **înainte de inițierea** tratamentului cu Ofatumumab.
  - o În cazul pacienților cu dovezi ale unei **infecții anterioare cu VHB** (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicita consult gastroenterologie/boli infectioase pentru supravegherea și inițierea terapiei antivirale pentru VHB.
  - o Pacienții cu dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie **monitorizați** pentru semnele clinice și de laborator ale infecției cu VHB sau ale reactivării hepatitei B **în timpul tratamentului** cu Ofatumumab și **timp de 6-12 luni după** administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienții cu **antecedente de boală cardiacă** trebuie monitorizați atent.

#### Modificari de doze :

- toxicitate hematologica – administrarea trebuie amanata cand PN sub 1000/mm<sup>3</sup> si Tr 100.000/mm<sup>3</sup> far modificarea dozelor
- toxicitate renala – nu susnt studii, nu se recomanda ajustarea dozelor in caz de insuficienta renala usoara sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
- toxicitate hepatica – nu sunt studii, nu se recomanda ajustare doze

#### Terapii asociate

Allopurinol 300 mg.zi timp de 7 zile cu 24-48 ore inainte de initierea primului ciclu terapeutic

### VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

- Evaluarea eficacitatii terapeutice se face prin **aprecierea** evolutiei componentelor **criteriilor de răspuns** conform Ghidurilor pentru LLC ale Grupului de Lucru al National Cancer Institute Working Group (**NCIWG**).
- Acestea includ îmbunătățiri asociate simptomelor constituționale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.

### VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- **Hipersensibilitate** la ofatumumab sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții severe si recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de **leucoencefalopatia multifocală progresivă**.
- Reactivarea **hepatita B** în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Aparitia de **aritmii cardiace grave** sau care pun viața pacientului în pericol.
- Semne de progresia bolii

### IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

## DCI: BRENTUXIMAB VEDOTIN

### I. INDICAȚII TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar**:
  - o **după transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau
  - o **după cel puțin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**.
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar**.

### II. DIAGNOSTIC:

**Diagnosticul patologic** trebuie realizat cu respectarea **clasificării OMS** dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodurilor limfatici.

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența **celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS)** reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **detectia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30)** este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**.
  - o Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor **investigații paraclinice obligatorii**, necesare indicației terapeutice:
  - o **computer tomografie** a gâtului, toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
  - o **tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET)**, pentru stadializare și evaluarea răspunsului;
  - o datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
  - o **hemograma**, a **proteinei C reactive**, a **fosfatazei alcaline**, **lactat dehidrogenazei**, **enzimelor hepatice** și **albuminei**, sunt obligatorii;
  - o testări privind prezența **virusurilor hepatice B, C și HIV** sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
  - o **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);

- o testarea **funcțiilor cardiace și pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
- o chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea**, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un **expert hematopatolog** care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

### III. CRITERII DE INCLUDERE:

- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar, după TCSA** (transplant de celule stem autologe) **sau după cel puțin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți **adulți** cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**.
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**

### IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienții cu **leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)**;
- pacienții care prezintă **dureri abdominale** noi sau agravate (care pot fi **sugestive pentru pancreatita acută**);
- pacienții care prezintă **simptome pulmonare noi sau care se agravează** (de exemplu tuse, dispnee);
- pacienții care prezintă **infecții grave și oportuniste**;
- pacienții cu **sindrom de liză tumorală (SLT)**;
- pacienții cu **neuropatie periferică predominant senzorială și neuropatie motorie periferică**;
- pacienții cu **anemie grad 3 sau 4, trombocitopenie, neutropenie prelungită de grad 3 sau 4** (timp de cel puțin o săptămână);
- pacienții cu **neutropenie febrilă - febră de etiologie necunoscută**, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor  $< 1,0 \times 10^9/l$ , febră  $\geq 38,5^\circ C$ ;
- pacienții cu **Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)**;
- pacienții care au prezentat **creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST)**;
- pacienții cu **hiperglicemie**, cu **indice de masă corporală (IMC) ridicat**, cu sau fără antecedente de diabet zaharat;
- pacienții care respectă o **dietă cu restricție de sodiu**, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- pacienții care urmează tratament concomitent cu **ketoconazol** (inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp);

- pacienții care urmează tratament concomitent cu **rifampicină** (inductor enzimatic puternic al CYP3A4);
- Pacienții care iau **bleomicină**;
- **contraindicații** la Brentuximab vedotin;
- **Alergie sau intoleranță** la Brentuximab vedotin

## V. TRATAMENT:

### DOZE:

- **Doza inițială** recomandată de Brentuximab vedotin
  - o Doza recomandată este de **1,8 mg/kg**, administrată ca **perfuzie intravenoasă** timp de **30 de minute** o dată **la 3 săptămâni**.
  - o Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu **insuficiență renală severă și/sau** cu **insuficiență hepatică** este de **1,2 mg/kg** corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
  - o Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre **100 kg**.
  - o Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

### Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:
  - o se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ( $< \text{LIN} -1.500/\text{mm}^3$ ;  $< \text{LIN} -1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) sau grad 2 ( $< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$ ;  $< 1,5 -1,0 \times 10^9/\text{l}$ );
  - o se întrerupe doza până când toxicitatea devine  $\leq$  grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ( $< 1.000 -500/\text{mm}^3$ ;  $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) sau 4 ( $< 500/\text{mm}^3$ ;  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ).
- **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:
  - o se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
  - o se întrerupe doza până când toxicitatea  $\leq$  grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);

- o se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- Pacienții trebuie **monitorizați cu atenție** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția **leucoencefalopatiei multifocale progresivă** (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală.
- **Oprirea tratamentului** cu Brentuximab vedotin:
  - **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
  - decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranței la tratament** sau **compliancei foarte scăzute** sau **progresie în boală** (lipsă răspuns);
  - întreruperea **definitivă** dacă se confirmă un diagnostic de **leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)**

### **CONTRAINDICAȚII:**

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

### **VI. PRESCRIPTORI:**

- Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

## **„DCI OBINUTUZUMAB**

### **I. Indicația terapeutică**

#### **1. Leucemie limfocitară cronică (LLC)**

OBINUTUZUMAB administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

#### **2. Limfom folicular (LF)**

OBINUTUZUMAB administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu OBINUTUZUMAB, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

### **II. Criterii de includere în tratament**

- La pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici un tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- La pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin un tratament cu rituximab și la care boala a revenit sau s-a agravat după acesta.

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- OBINUTUZUMAB nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea OBINUTUZUMAB la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- Pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu OBINUTUZUMAB
- OBINUTUZUMAB nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- Nu se administrează OBINUTUZUMAB copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

### **IV. Tratament**

Doze:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu OBINUTUZUMAB în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.
- În Ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de OBINUTUZUMAB. Se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
- Dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
- Dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în Ziua 2.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

Ciclul 1 de tratament – acesta va include trei doze de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – o parte a primei doze (100 mg)
- Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) – restul primei doze, 900 mg
- Ziua 8 – doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 – doză completă (1000 mg)

Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 – o singură doză de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

Limfom folicular (LF): se vor administra 6 cicluri de tratament cu OBINUTUZUMAB în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit bendamustină – fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

- Acestea vor fi urmate de o „fază de întreținere” – în acest interval se va administra OBINUTUZUMAB la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.
- O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

#### **Terapie de inducție**

Ciclu 1 de tratament – aceasta va include trei doze de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de OBINUTUZUMAB în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

#### **Terapie de întreținere**

- • Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

#### **- Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)**

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [ $> 25 \times 10^9 /l$ ] și/sau insuficiență renală [ $Cl_{cr} < 70 \text{ ml/min}$ ] au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare
- uricostatice (de exemplu, *alopurinol*) sau
- urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază* începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

*Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)*

- Ziua 1, ciclul 1: - corticosteroizi i.v.: obligatoriu pentru pacienții cu LLC, - cu o ora înainte de OBINUTUZUMAB (100mg prednison/prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
  - Analgezic/ antipiretic oral – cu minim 30 minute înainte de OBINUTUZUMAB (1000mg acetaminofen/ paracetamol)

- Antihistaminic – cu 30 minute înainte de OBINUTUZUMAB (50mg difenhidramină)
- Ziua 2, ciclul 1:- corticosteroizi i.v. – cu o oră înainte de OBINUTUZUMAB (100mg prednison/prednisolon sau 20mg dexametazonă sau 80mg metilprednisolon)
  - Analgezic/antipiretic oral – cu 30 minute înainte (1000mg acetaminofen/ paracetamol)
  - Antihistaminic – cu 30 minute înainte ( 50mg difenhidramină)
- - se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu OBINUTUZUMAB și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu OBINUTUZUMAB.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucogramă cu Formulă leucocitară
- Biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze ( TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- Evaluare cardiologică ( EKG, ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- Hemoleucograma cu formulă leucocitară
- Biochimie: funcție renală ( creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- Ionograma: potasiu seric
- Reevaluare cardiologică (EKG, Ecocardiografie) la nevoie
- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin) la nevoie

## **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu OBINUTUZUMAB: lipsa de raspuns sau intoleranta**

**VII. Prescriptori:** Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. ”

## DCI DASATINIBUM

### I. Indicație:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)

### II. Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticată.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză)

### IV. Tratament:

#### A. Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității

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

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

- **Toxicitate hematologica** (mielosupresie):
  - o **LMC în fază cronică** (doză inițială 100 mg o dată pe zi) :
    - dacă numărul absolut al neutrofilelor este  $< 500/\text{mmc}$  și/sau trombocitele  $< 50\,000/\text{mmc}$  se oprește tratamentul ; când neutrofilele cresc  $\geq 1000/\text{mmc}$  și trombocitele  $\geq 50\,000/\text{mmc}$  se reia tratamentul la doza inițială.
    - În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o

dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).

o LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi):

- dacă numărul absolut al neutrofilelor este  $< 500/\text{mmc}$  și/sau trombocitele  $< 10\,000/\text{mmc}$  se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele  $\geq 1000/\text{mmc}$  și trombocitele  $\geq 20\,000/\text{mmc}$  se reia tratamentul la doza de start inițială.
- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologica:**

o reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:

- tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doza redusă în cazul unei recurente.

o reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:

- tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

### **Monitorizarea tratamentului :**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atentă a pacienților, în special a celor  $>65$  ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacții adverse) și gestionarea promptă a manifestărilor aparute
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

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

1. Intoleranta la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org))..

**V.Prescriptori:**

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

## DCI: LAPATINIBUM

- I. **Definiția afecțiunii** – Neoplasm mamar
- II. **Stadializarea Neoplasmului mamar** – stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM
- III. **Tratamentul cu lapatinib este indicat în Neoplasmul mamar:** pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces asociat cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată.  
Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau IHC2+ împreună cu amplificarea genică, sau doar de amplificarea genică. Statusul HER2 ar trebui determinat metode precise și validate.

#### IV. Criterii de includere:

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică,
- femei în post-menopauză,
- neoplasm de sân invaziv stadiul IV,
- leziune măsurabilă sau nu conform RECIST,
- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare),
- terapia adjuvantă cu un inhibitor de aromatază a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puțin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,
- terapia adjuvantă cu trastuzumab a fost permisă dacă a fost oprită cu cel puțin un an înainte de începerea tratamentului administrat în studiu,
- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA),
- scor ECOG 0-1.

#### V. Criterii de excludere:

- extinderea afectării viscerale simptomatice care include afectarea hepatică sau extinderea limfatică pulmonară,
- insuficiență cardiacă simptomatică,
- tratament anterior: chimioterapie, pentru disfuncții endocrine, imunoterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică,
- terapia cu bifosfonați pentru metastazele osoase este permisă
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

#### Atenționări:

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu s-a efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital,

sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);

- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă,
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1\*02:01 și DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree inclusiv forma severă – tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv suc de grapefruit) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

#### **VI. Tratament**

##### **Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază:**

Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (de exemplu șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente

*Pacienții vârstnici:* Datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol între pacienții cu vârsta ≥65 ani și < 65 ani.

*Copii și adolescenți:* Siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

*Insuficiență renală:* La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

*Insuficiență hepatică:* Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### **Ajustări ale dozei:**

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2

săptămâni, dacă FEVS revine la normal iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1250 mg/zi);

- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1250mg/zi);
- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **VII. Monitorizarea tratamentului**

- imagistic - evaluarea prin examen CT / RMN;
- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar – determinarea toxicității hepatice (transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină);
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc);
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- depistarea modificărilor FEVs;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu).

#### **VIII. Prescriptori**

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

## DCI: NILOTINIB

### I. Indicație:

1. Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

### II. Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### IV. Tratament:

#### A. Doze:

- Doza recomandată de Nilotinib este:
  - o 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
  - o 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

#### B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției manifestărilor toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul 1

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN* < $1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $50 \times 10^9/l$ | <p>1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.</p> <p>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN &gt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul de trombocite &gt; <math>50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.</p> |
| CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi                                                                                                                         | NAN* < $0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $10 \times 10^9/l$ | <p>1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.</p> <p>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN &gt; <math>1,0 \times 10^9/l</math> și/sau numărul de trombocite &gt; <math>20 \times 10^9/l</math>.</p> <p>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.</p> |

\* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de toxicitate non-hematologică, moderate sau severe, semnificative clinic:
  - o trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.

- o dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.
- Creșteri ale valorilor lipazemiei:
  - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
  - o valorile lipazemiei trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.
- Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:
  - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
  - o valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie testate lunar sau după cum este indicat clinic.

#### Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

#### Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranța la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

#### **V.Prescriptori:**

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

## **DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)**

### **INDICAȚII:**

#### **I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

##### **1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:**

- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției
- Prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT)
- Creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale
- Vârsta  $\geq 1$  an

##### **2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată.
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

##### **3. Doze și mod de administrare:**

- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este  $4,5 \text{ mg/m}^2$ , concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;
- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:  $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml;
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate;
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

#### **4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.

- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

#### **5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.

- Concentrațiile trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

#### **6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

- Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus

- Investigații imagistice (IRM):

- La fiecare 3 luni în primul an de tratament;

- La 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm;

- La 12 luni, începând cu al doilea an de tratament;

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

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM)

- Reacții adverse severe sau contraindicații

- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

#### **8. Reluare tratament (condiții):** Urmând criteriile prezentului protocol

#### **9. Prescriptori:**

Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.

## **II. INDICAȚII: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)**

### **1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:**

- Pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.
- Leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie. (Evidență de Categorie 1);
- Creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- Evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

### **2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:**

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

### **3. Doze și mod de administrare:**

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de Categorie 1)

### **4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse**

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

## **5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului**

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

## **6. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

- Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
- Investigații imagistice (CT sau RMN):
  - La fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
  - RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul inițial;
- Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

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

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN)
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

## **8. Reluare tratament (condiții):** Urmând criteriile prezentului protocol

9. **Prescriptori:** Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie medicală, nefrologie, urologie.

**Oprirea tratamentului trebuie raportată la CNAS în termen de maximum 10 zile de către medicul prescriptor.**

## DCI: EVEROLIMUS (AFINITOR)

- I. **Definiția afecțiunii** – Carcinom celular renal
- II. **Stadializare: Carcinom celular renal** – stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM
- III. **Tratamentul cu everolimus (afinitor) este indicat la pacienții cu carcinom celular renal avansat care au** înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere al endoteliilor vasculare)

### IV. Criterii de includere:

- 1. diagnostic de carcinom cu celule renale clare (confirmat histologic și citologic),
- 2. progresia bolii în timpul tratamentului sau după administrarea tratamentului cu inhibitori ai receptorilor FCEV,
- 3. tratamentul anterior cu citokine și/sau inhibitori FCEV,

### V. Criterii de excludere:

- 1. pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi sau alți agenți imunosupresivi,
- 2. pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
- 3. pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
- 4. reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

### **Atenționări:** Au fost raportate:

- pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

### VI. Tratament

#### **Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienții.

**Ajustări ale dozei:**

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

**Înteruperea temporară** a tratamentului până la ameliorarea simptomelor (grad  $\leq 1$ ) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecțioasă grad 2,3;
- stomatită grad 2,3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) – grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 3,
- trombocitopenie – grad 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ ), până la revenirea la grad  $\leq 1$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ), grad 3 și 4 ( $<50 \times 10^9/l$ ), până la revenirea la grad  $\leq 1$  ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ),
- neutropenie – grad 3 ( $>1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ ), până la revenirea la grad  $\leq 2$  ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ), grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ ), până la revenirea la grad  $\leq 2$ ,
- neutropenie febrilă – grad 3, până la revenirea la grad  $\leq 2$  ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) și dispariția febrei.

**Înteruperea definitivă** a tratamentului se recomandă în:

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită – grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,
  - evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4,
  - neutropenie febrilă – grad 4.

**Perioada de tratament:** Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

**Monitorizarea tratamentului**

- imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;

- înainte de inițierea tratamentului și periodic – funcția renală, inclusiv concentrația de azot ureic sanguin (AUS), proteinuria și creatinina serică; colesterol, trigliceride, hemograma completă
- frecvent – control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
- periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală<sup>7</sup>. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## DCI: PAZOPANIBUM

### A. Indicația - Sarcoame de părți moi

#### I. Criterii de inițiere a tratamentului:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

**Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

#### II. Criterii de includere:

- a) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-1
- c) Absența metastazelor cerebrale
- d) Hemoglobină  $\geq 9$  g/dl
- e) Număr absolut neutrofile  $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- f) Număr de trombocite  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- g) Bilirubina  $\leq 1,5 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- h) AST și ALT  $\leq 2,5 \times$  LSVN
- i) Clearance creatinină  $\geq 30$  ml/min sau concentrația plasmatică a creatininei  $\leq 1,5$  mg/dl
- j) Valori normale ale TA ( $<150/90$  mmHg)
- k) Interval QTc normal ( $< 480$  ms)
- l)  $FE_{VS}$  normală.

#### III. Criterii de excludere:

- a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (*dermatofibrosarcoma protuberans*), sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) ICC clasa III-IV NYHA
- d) Tulburări gastrointestinale severe
- e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
- f) Sarcină

#### IV. Criterii de reducere a dozei:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
- b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
- c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/ sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile
- d) Apariția pneumonitei interstițiale
- e) Apariția ICC
- f) Apariția QTc prelungit
- g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

| Valori ale testelor hepatice                                                      | Modificarea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN                 | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN                          | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatic ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv. |
| Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea | Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bilirubinemie > 2 x LSN | Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT. |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**V. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

**VI. Forma de administrare:**

Doza: 800 mg /zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

**VII. Monitorizare:** se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

**VIII. Prescriptori:**

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

**B. Indicația – Carcinomul renal**

- 1. Criterii de inițiere a tratamentului** - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- 2. Stadializarea Carcinomului cu celule renale** - stadiul IV (avansat/ metastatic) conform clasificării TNM
- 3. Criterii de includere:**
  - a. diagnostic de carcinom cu celule renale clare

- b. pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat
- c. vârstă > 18 ani
- d. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
  - i. probe hepatice: bilirubina totală  $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ , AST sau ALT  $\leq 2 \times \text{LSN}$ ;
  - ii. probe renale: ClCr  $\geq 30 \text{ mL/min}$ , proteine urinare=0, urme, sau +1 la analiza urinară efectuată pe dipstick, sau  $< 1,0 \text{ g}$  la analiza proteinuriei pe 24h;
  - iii. probe hematologice: număr absolut neutrofile  $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ , hemoglobina  $\geq 9 \text{ g/dL}$  (5,6 mmol/L), număr de trombocite  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$
- e. valori normale ale TA (TA sistolică  $< 140 \text{ mmHg}$ , TA diastolică  $< 90 \text{ mmHg}$ ).

#### 4. Criterii de excludere:

- a. metastaze cerebrale necontrolate neurologic
- b. infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
- c. insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- d. hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- e. ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- f. diateze hemoragice, coagulopatii
- g. plăgi dehiscente
- h. fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- i. tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- j. sarcină

#### Atenționări:

##### 1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:

- care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
- cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
- cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,
- cu interval QT prelungit preexistent,
- care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. *Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.*
3. *Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.*
4. *Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.*

**Pacienții pediatrici:** Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

## 5. Tratament

**Doza recomandată și mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

*Pacienții vârstnici:* Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

*Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

*Insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

**Ajustări ale dozei:** se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

### **Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:**

- a. TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b. criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c. apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d. apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e. apariția ICC- impun întreruperea terapiei;
- f. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

- g. prelungirea intervalului QTc impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- h. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei;
- k. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l. microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m. apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n. creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei  $> 1,5$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT, impune reducerea dozei de pazopanib
- o. creșterea bilirubinei totale  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT, impune oprirea tratatamentului;
- p. În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
  - i. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN*: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale
  - ii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor  $> 8 \times$  LSN*: se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor  $> 3 \times$  LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
  - iii. *Creșterea valorilor serice ale transaminazelor  $> 3 \times$  LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei  $> 2 \times$  LSN*: Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT  $> 3 \times$  LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **Monitorizarea tratamentului**

Pacienții vor fi monitorizați:

- 1) imagistic, prin examen CT / RMN;

- 2) periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate la săptămânile 3, 5, 7 și 9 după inițierea tratamentului; ulterior, monitorizarea se va face la luna a 3-a și luna a 4-a, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
- 3) periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
- 4) periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- 5) periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
- 6) periodic, pentru depistarea modificărilor FE<sub>VS</sub>;
- 7) periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
- 8) periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană;
- 9) periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

#### **6. Prescriptori**

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

## DCI: AFATINIBUM

### I. Definiția afecțiunii – Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

### II. Criterii de includere:

- a) vârstă > 18 ani
- b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- d) fără tratament sistemic anterior pentru boala avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

#### **Nota:**

- 1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrat cu peste 6 luni în urmă.
- 2) Chimioradioterapia pentru boala locoregională avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.
- 3) Dacă s-a întârziat determinarea mutației EGFR activatoare și pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice și ulterior la detectarea mutației să se treacă la administrarea de afatinubum.

### III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. insuficiența renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienții cu RFG < 15ml/min/1,73mp sau la cei dializați)
3. insuficiența hepatică severă
4. boală pulmonară interstițială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

#### Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

#### IV. Tratatament

##### **Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

**Pacienții vârstnici** (cu vârsta  $\geq 65$  ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

**Insuficiență renală:** Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  mL/min).

**Insuficiență hepatică:** Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE  $>1$ ) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă / persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

**Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse**

| Reacții adverse CTCAE <sup>a</sup>                               | Dozele recomandate                                    |                                                             |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Grad 1 sau Grad 2                                                | Nu necesită<br>întrerupere <sup>b</sup>               | Nu necesită ajustarea dozei                                 |
| Grad 2 (prelungită <sup>c</sup> sau intolerabilă) sau Grad $> 3$ | Întrerupere până la<br>Grad 0 sau Grad 1 <sup>b</sup> | Continuare cu reducerea dozei<br>cu câte 10 mg <sup>d</sup> |

a. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

b. În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

c.  $> 48$  de ore de diaree și / sau  $> 7$  zile de erupție cutanată tranzitorie

d. Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

**V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracției de ejeție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei < 30 mL/min).

**VI. Perioada de tratament:** Tratamentul va continua pana la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

**VII. Monitorizarea tratamentului**

Pacienții vor fi monitorizați:

- o imagistic (CT sau RMN sau PET)
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- o periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- o periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace (va fi evaluată inclusiv  $FE_{VS}$ ), la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența  $FE_{VS}$ .
- o periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- o periodic pentru detectarea insuficienței renale.

**VIII. Prescriptori.**

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

## DCI Bosutinibum

### I.Indicatie:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

### II.Criterii de includere:

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiența hepatică

### IV.Tratament:

#### Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

#### Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Manifestari toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) – reduceri de doza recomandate:
  - o dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mm<sup>3</sup> și/sau trombocite sub 50.000/mm<sup>3</sup>: se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste 1000/mm<sup>3</sup> și a trombocitelor peste 50.000/mm<sup>3</sup>.
  - o se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului.
  - o dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.
- **Manifestari toxice de cauza nehematologica:**
  - o În cazul apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.
  - o **Toxicitate hepatică:**
    - o dacă transaminazele cresc la peste 5x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5x și poate fi reluat apoi la 400 mg.

- o dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.
- o de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor  $\geq 3x$  față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie  $> 2x$  limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- o Diaree severă (grad 3-4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad  $\leq 1$ .
- **insuficiență renală moderată** (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic
- **insuficiență renală severă** (valoarea CrCL  $< 30$  ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

#### **Monitorizarea tratamentului :**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).
- monitorizare hepatică și renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înainte de începerea tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.

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

1. Intoleranță la tratament
2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

#### **V.Prescriptori:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

# **DCI: CRIZOTINIBUM**

## **I. Indicații**

- Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

## **II. Criterii de includere**

- Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv confirmat prin testul FISH și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță: Hb $\geq$ 9g/dl, Leucocite $\geq$ 3000/mm<sup>3</sup>, Neutrofile $\geq$ 1500/mm<sup>3</sup>, Trombocite $\geq$ 100.000/mm<sup>3</sup>; bilirubina totală $\leq$ 1,5 ori valoarea limită superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină  $<$ 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină  $<$ 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice; clearance al creatininei  $>$ 30ml/min (sau echivalent de creatinină serică).

## **III. Criterii de excludere**

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

## **IV. Tratament**

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității în două trepte: 200mgx2/zi sau doză unică 250mg/zi

## **V. Monitorizarea tratamentului**

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) și biochimice.
- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestice, clinic, prin ECG, Radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

## **VI. Întreruperea tratamentului**

- Insuficiență hepatică severă
- Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creșterea de gradul 2,3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea de gradul 2,3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
- A doua recidivă de grad 3-4 pentru toxicitatea hematologică.

*Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant*

## **VII. Prescriptori:**

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



## DCI: AXITINIBUM

### I. Definiția afecțiunii - Carcinomul cu celule renale

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

### II. Stadializarea Carcinomului cu celule renale - stadiul IV conform clasificării TNM

### III. Criterii de includere:

- diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic sau citologic, stadiul avansat/ metastatic (stadiul IV)
- progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu sunitinib sau citokine, evidențiată utilizând criteriile RECIST
- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
  - o număr absolut neutrofile  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>;
  - o trombocite  $\geq 75,000$  celule/mm<sup>3</sup>
  - o hemoglobină  $\geq 9.0$  g/dL
  - o AST and ALT  $\leq 2.5$  x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT  $\leq 5.0$  x limita superioară a valorilor normale;
  - o bilirubina totală  $\leq 1.5$  x limita superioară a valorilor normale;
  - o creatinină serică  $\leq 1.5$  x limita superioară a valorilor normale sau ClCr  $\geq 60$  mL/min;
  - o valori normale ale TA (TA sistolică < 140 mmHg, TA diastolică < 90 mmHg)
  - o FEVS normală.

### IV. Criterii de excludere:

- administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
- infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
- TVP, TEP, în ultimele 6 luni
- insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat
- sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

- insuficiență hepatică severă (clasa child-pugh C)
- clearance- ul creatininei < 15 ml/min

Atenționări:

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.
- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

## V. Tratament

### **Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

*Pacienții vârstnici* (cu vârsta  $\geq 65$  ani): Nu este necesară ajustarea dozei

*Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei.

*Insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse > gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events] ) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

### **Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu sau fără reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului

și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.

3. prezența semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)
6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT / RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FEvs
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene
- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

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

## DCI: RUXOLITINIBUM

### I. Indicație:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE).

### II. Criterii de includere:

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
  - o mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
  - o mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

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

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alaptare

### IV. Criterii de diagnostic:

#### A. Mielofibroza primara ( Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- **Criterii majore** (obligatorii):
  - o Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
  - o Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloide
  - o Prezența JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- **Criterii adiționale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
  - o Leucoeritroblastoză
  - o Creșterea nivelului seric al LDH
  - o Anemie
  - o Splenomegalie palpabilă

#### B. Mielofibroza secundara post Policitemia Vera (PV) si post Trombocitemie Esentiala (TE)(Conform IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- **Post PV:**
  - o **Criterii necesare** (obligatorii):
    - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
    - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
  - o **Criterii adiționale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 4):
    - Anemia sau lipsa necesitatii flebotomiei în absenta terapiei citoreductive
    - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
    - Splenomegalie evolutiva
    - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate>10% in 6 luni, transpiratii nocturne, febra >37.5° de origine necunoscuta

- **Post TE:**
  - o **Criterii necesare** (obligatorii):
    - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
    - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2-3 (pe o scală 0-3) sau grad 3-4 (pe o scală 0-4)
  - o **Criterii aditionale** (pentru diagnostic e necesar sa fie indeplinite minim 2 criterii din 5):
    - Anemia și scaderea hemoglobinei fata de nivelul bazal
    - Tablou leucoeritroblastic în sangele periferic
    - Splenomegalie evolutiva
    - Prezenta a minim unul din trei simptome constitutionale: pierdere în greutate, transpiratii nocturne, febra de origine necunoscuta
    - Valori crescute ale LDH

## V. Tratament:

### A. Doze:

- doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:
  - o **15 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite între 100000/mm<sup>3</sup> și 200000/mm<sup>3</sup>**, și
  - o **20 mg de două ori pe zi**, pentru pacienții cu un număr de **trombocite de peste 200000/mm<sup>3</sup>**.
  - o există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite **între 50000/mm<sup>3</sup> și <100000/mm<sup>3</sup>**. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de **5 mg de două ori pe zi**, fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

### B. Ajustările dozei:

- Dozele trebuie **crescute treptat** pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
  - Tratamentul trebuie **oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm<sup>3</sup>** sau al unui număr absolut de **neutrofile sub 500/mm<sup>3</sup>**. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
  - **Reducerea dozei** trebuie avută în vedere dacă **numărul de trombocite scade sub 100000/mm<sup>3</sup>**, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
  - Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, **dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi**.
  - **Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni** de tratament, iar **ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni**.
  - **Doza maximă** de Ruxolitinib este de **25 mg de două ori pe zi**
  - La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
  - La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.
- C. Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

### Monitorizarea tratamentului :

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

**Criterii de întrerupere a tratamentului:**

1. tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.
2. tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.
3. Intoleranța la tratament

**VI. Prescriptori:**

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

# DCI: DABRAFENIBUM

## I. Indicații:

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

## II. Criterii de includere

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

## III. Criterii de excludere

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

## IV. Tratament

### *Evaluare pre-terapeutică:*

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

### **Doze**

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

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

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

**Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE\*) oricărui eveniment adverse (EA)**

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)  
Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3  
Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4  
Opriti permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 -1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

\* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

## **V. Monitorizarea tratamentului:**

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

## **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Decesul pacientului
- Progresia obiectiva a bolii (examene imagistice si clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locala oftalmice, creatinină >1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

## **VII. Prescriptori:**

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

## **„DCI PONATINUM**

### **I. Indicații terapeutice**

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I
- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

### **II. Criterii de includere în tratament**

- Adulți cu **Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastica acută**, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:
  - leucemie mieloidă cronică (LMC )
  - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

### **III. Criterii de excludere**

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide – decât dacă este absolut necesar, datorită riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procrezeze pe parcursul tratamentului)

### **IV. Tratament**

#### **Doze**

- Doza inițială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- Pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea Iclusig cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- Doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite și factorii de creștere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

### **V. Monitorizarea tratamentului**

#### **Înainte de începerea tratamentului**

- Evaluări ale funcției cardiace și vasculare.
- hemoleucogramă completă.
- lipaza.

- markerii virali (Ag HBs)
- Analize ale funcție hepatice: AST, ALT, Bilirubina directă, Bilirubina totală.

#### **periodic**

- Hemoleucograma completă ( primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicațiilor medicului.
- Lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular
- definirea răspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

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

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- În cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei.
  - creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei ( $> 2,0$  ori) când doza de ponatinib este de 45mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1;
  - Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la  $<$  Gradul 2;
  - Pancreatită de gradul 4: Se oprește administrarea Iclusig
- În cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (Pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea Iclusig și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice). Reacții severe:
  - număr absolut de neutrofile  $< 1,0 \times 10^9/l$  (reluare tratament cand NAN –  $1,5 \times 10^9/l$ )
  - trombocite  $< 50 \times 10^9/l$  (reluare tratament când Tr –  $75 \times 10^9/l$ )
  - suspectează că va apărea un eveniment ocluziv arterial sau o tromboembolie venoasă
  - întrerupt temporar dacă hipertensiunea arterială nu este controlată medical.
  - se obține un răspuns adecvat la tratament
  - numărul de neutrofile este scăzut
  - numărul de plachete în sânge este scăzut
  - apare o reacție adversă severă, care nu afectează sângele (inflamație a pancreasului cu valori crescute ale unor proteine din sânge, lipaze sau amilaze)
  - apar probleme cardiace sau vasculare
  - afectare a funcției hepatice (Creștere a transaminazelor hepatice  $> 3$  VN, Manifestare la doza de 45 mg: Se întrerupe tratamentul cu Iclusig și se monitorizează funcția hepatică ;Se reia tratamentul cu Iclusig cu doza de 30 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1 ( $< 3 \times$  LSVN) sau după recuperare la gradul anterior

- tratamentului; Creștere a AST sau ALT  $\geq 3 \times$  VN concomitent cu creșterea bilirubinei  $> 2 \times$  VN și a fosfatazei alcaline  $< 2 \times$  VN: se întrerupe imediat tratamentul.
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

## **DCI Ibrutinibum**

### **„DCI IBRUTINIBUM**

#### **I.DEFINITIA AFECTIUNII:**

- Leucemie limfatică cronică (LLC) și
- limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.

#### **II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- a) pacienți **adulți** (peste 18 ani) cu **LLC** în **monoterapie** ca tratament de **primă linie**
- b) pacienți **adulți** (peste 18 ani) cu **LLC** care au primit anterior cel puțin o linie de tratament, în **monoterapie**
- c) pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **LCM** care **nu au răspuns** sau **au recăzut** după tratamentul administrat anterior, în **monoterapie**
- d) **boala activă: minim 1 criteriu** IWCLL 2008 indeplinit
- e) **diagnostic confirmat** de LLC/ sau LCM (prin **imunofenotipare** prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu **imunohistochimie**)

#### **III.CRITERII DE EXCLUDERE**

- Leucemie prolimfocitară (LPL) sau istoric sau suspiciune de transformare Richter
- Anemie hemolitică autoimună sau purpură trombocitopenică imună necontrolată
- Boală cardiovasculară clinic semnificativă, precum aritmii simptomatice necontrolate, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni sau orice altă afectare cardiacă clasa NYHA 3 sau 4.
- Infecție sistemică activă necontrolată, bacteriană, virală sau fungică sau alte infecții sau tratament activ intravenos anti-infecțios.
- Infecție cu HIV sau orice altă infecție sistemică necontrolată
- Insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C
- Istoric de accident cerebral vascular sau hemoragie intracraniană în ultimele 6 luni

#### **IV.TRATAMENT**

##### **Doze**

1. Pentru **LLC** doza de ibrutinib recomandată este de **420mg (3 capsule de 140mg) odata pe zi**, administrate oral
2. Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandată este de **560mg (4caps de 140mg) odata pe zi**, administrate oral

##### **Mod de administrare**

Ibrutinibul trebuie administrat oral odata pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeași ora în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Se pot lua înainte sau după masa.

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- La pacienții tratați cu IBRUTINIB este **contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare.**

### **Ajustarea dozelor**

- tratamentul cu ibrutinib trebuie **întrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologica grd  $\geq 3$ , neutropenie grd  $\geq 3$  cu infecție sau febră sau toxicitate hematologica grd.4.** După rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grd1, tratamentul se reia cu aceeași doză. Dacă toxicitatea re apare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1caps(140mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsula/zi.
- dacă toxicitatea persista sau re apare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.
- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IBRUTINIB se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.
- **Interacțiuni medicamentoase** - Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă întreruperea temporară a ibrutinib sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atentă. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

### **Perioada de tratament.**

Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ( PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI SI PERIODICITATE)**

Se recomanda monitorizarea atenta pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologica (febra și infectii, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologica.

Se recomanda controlul lunar sau mai frecvent, la nevoie, al hemogramei, functia hepatica, renala, electroliti; monitorizare EKG la pacienții cu probleme cardiace.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom

## **CRITERII DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC și LCM se apreciază după:

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

## **CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu ibrutinib se intrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persista după două scaderi succesive de doză;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcina.

## **PARTICULARITĂȚI**

- **Limfocitoza** ca efect farmacodinamic
  - o după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu IBRUTINIB, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială și un număr absolut  $> 5000/\text{mcl}$ ), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
  - o această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

- o apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu IBRUTINIB (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.
- IBRUTINIB **nu trebuie administrat cu suc de grepfrut sau portocale de Sevilla.**
- **Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu** trebuie administrați concomitent cu IBRUTINIB. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de pește** și **preparatele cu vitamina E.**
- Tratamentul cu IBRUTINIB **trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- și post-operator** în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de **leucostază** trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu IBRUTINIB.

## **V.PRESCRIPTORI**

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **DCI: Afiberceptum**

### **I. Definiția afecțiunii – Cancer colorectal metastatic**

Tratamentul cu Afiberceptum este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRm): în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5- fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) la adulții cu CCRm rezistent sau care a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

Stadializare - Cancer colorectal metastatic – stadiul IV conform clasificării TNM

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

1. diagnostic de adenocarcinom la nivelul colonului sau rectului (determinat histologic sau citologic),
2. boală metastatică care nu poate beneficia de un tratament potential curativ (chirurgical)
3. pacienți care au urmat un singur regim chimioterapic (pe bază de oxaliplatină) pentru patologia metastatică, în timpul sau în urma căruia s-a înregistrat progresia bolii; pacienți tratați anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatină și care au prezentat evoluție a bolii în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante,

### **III. Criterii de excludere:**

- 1.. tratament anterior cu irinotecan,
2. intervenția chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
3. vârstă sub 18 ani,
4. metastaze cerebrale,
5. infarct miocardic, angină pectorală severă/instabilă, grefă coronariană periferică/by-pass coronarian, AVC, atac ischemic tranzitor, ICC clasa III sau IV NYHA, în ultimele 6 luni,
6. infecție HIV/SIDA,
7. proteinurie > 500mg/24h,
8. hipertensiune necontrolată (grad  $\geq 2$  conform NCI CTCAE v.3),
9. hemoragie severă,
10. tromboză venoasă profundă sau evenimente tromboembolice în ultima lună necontrolate terapeutic,
11. coagulopatie (INR >1,5 în lipsa terapiei cu antagonist de vitamină K),
12. pacienți care urmează tratament anticoagulant cu doze variabile de warfarină și/sau INR>3.
13. răni greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

14. deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD),
15. afecțiuni ale intestinului subțire sau colonului (enteropatie, diaree cronică, obstrucție intestinală),
16. funcția deficitară a măduvei spinării: neutrofile  $< 1,5 \times 10^9/L$ , trombocite  $< 100 \times 10^9/L$ , hemoglobină  $< 9,0 \text{ g/dL}$ ,
17. creatinină serică  $> 1,5 \times \text{LSN}$  (limita superioară a valorii normale); clearance-ul creatininei  $< 60 \text{ ml/min}$  (pentru valoarea creatininei  $1,0\text{-}1,5 \times \text{LSN}$ ),
18. probe hepatice: bilirubină totală  $> 1,5 \times \text{LSN}$  pentru pacienții fără metastaze, transaminaze și fosfataza alcalină  $> 3 \times \text{LSN}$  dacă nu prezintă metastaze ( $> 5 \times \text{LSN}$  dacă există metastaze), sindrom Gilbert,
19. sarcină, alăptare,
20. tratament cu agenți anticonvulsivi inductori CYP3A4 (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) care nu a fost întrerupt după 7 zile,.

### **Atenționări:**

Au fost raportate:

- risc crescut de hemoragie (inclusiv evenimente hemoragice severe, uneori letale),
- perforație GI (gastrointestinală) cu risc letal,
- formarea de fistule cu localizare GI și non-GI,
- risc crescut de HTA grad 3-4,
- evenimente trombotice arteriale (ETA),
- evenimente tromboembolice venoase (ETV, embolie pulmonară),
- proteinurie severă, sindrom nefrotic și microangiopatie trombotică,
- neutropenie și complicații (neutropenie febrile sau infecție neutropenică),
- diaree severă,
- reacții de hipersensibilitate severă (bronhospasm, dispnee, angioedem și anafilaxie),
- potențial de compromitere a cicatrizării plăgilor (dehiscență a leziunilor, scurgeri la nivelul liniei de anastomoză), Se va opri administrarea acestui medicament cu cel puțin 4 săptămâni înainte de data planificată pentru intervenția chirurgicală și nu se va relua cel puțin 4 săptămâni după intervenția chirurgicală majoră, până la vindecarea completă a plăgii.
- osteonecroză de maxilar,
- sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR),

Contraindicații: Hipersensibilitate la aflibercept sau la oricare dintre excipienții.

### **IV. Tratament: Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată de aflibercept este de  $4 \text{ mg/kg}$ , administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament.

Schema de tratament FOLFIRI care trebuie utilizată este:

- irinotecan  $180 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie iv cu durată de 90 minute
- acid folinic (amestec racemic)  $400 \text{ mg/m}^2$  în perfuzie iv cu durată de 2 ore, administrate în același timp în ziua 1, utilizând o linie de perfuzie în „Y”,
- 5-fluorouracil (5-FU)  $400 \text{ mg/m}^2$  în bolus iv,
- 5-FU în doză de  $2400 \text{ mg/m}^2$  perfuzie iv continuă cu durată de 46 de ore. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani): La persoanele vârstnice nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență renală: Nu există studii oficiale efectuate cu aflibercept la pacienți cu insuficiență renală. În insuficiența renală ușoară până la moderată, datele clinice sugerează faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei inițiale. La pacienții cu insuficiență renală severă există date foarte limitate; prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Insuficiență hepatică: Nu există studii oficiale efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică. În insuficiența hepatică ușoară până la moderată, datele clinice sugerează că nu sunt necesare modificări ale dozei de aflibercept. La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date privind administrarea afliberceptului.

### **Modificări ale dozei**

Tratamentul trebuie întrerupt în caz de (la latitudinea medicului curant):

1. hemoragie severă,
2. perforație GI,
3. formare de fistule,
4. HTA necontrolată, crize hipertensive, encefalopatie hipertensivă,
5. ETA (eveniment tromboembolic arterial),
6. ETV (eveniment tromboembolic venos) grad 4 (inclusiv embolie pulmonară),
7. sindrom nefrotic sau MAT (microangiopatie trombotică),
8. reacții severe de hipersensibilitate,
9. compromiterea cicatrizării plăgilor care necesită intervenție medicală,
10. SEPR (cunoscut și ca sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR).

**Întreruperea temporară a tratamentului** se recomandă în următoarele situații:

1. cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală elective
2. neutropenie sau trombocitopenie – până când nr. neutrofilelor  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$  sau nr. trombocitelor  $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ ;
3. neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic – întreruperea tratamentului și ulterior reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; în caz de recurență se scade doza de 5-FU cu 20%; poate fi scăzută și doza de aflibercept la  $2 \text{ mg/kg}$ ; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
4. reacții de hipersensibilitate ușoare, moderate, severe - întreruperea tratamentului și utilizarea medicamentului adecvat,
5. hipertensiune arterială- întreruperea tratamentului, reducerea dozei la  $2 \text{ mg/kg}$ ,
6. proteinuria – întreruperea tratamentului până când proteinuria  $< 2 \text{ g}$  pe 24 ore; ulterior se reduce doza,
7. stomatită severă și sindrom eritrodizetic palmo-plantar – întreruperea și

- reducerea dozei de 5-FU cu 20%,
8. diaree severă - reducerea dozei de irinotecan cu 15-20%; dacă reapare diareea, se reduc dozele de 5-FU cu 20%; se pot utiliza antidiareice și tratamentul poate fi întrerupt.

**Perioada de tratament:** Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

1. imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;
2. înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu – hemograma completă, funcția renală, proteinuria și creatinina serică;
3. periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru depistarea:
  - simptomelor de sângerare GI și alte tipuri de sângerări severe,
  - disfuncției hepatice (AST, ALT, bilirubină),
  - TA și EKG (interval QTc),
  - fistulelor,
  - evenimentelor venoase și arteriale embolice și trombotice,
  - apariția reacțiilor de hipersensibilitate,
  - depistarea simptomelor de diaree și deshidratare.

#### **VI. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

## DCI: OLAPARIBUM

**I. Indicații:** în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

### II. Criterii de includere:

- a. vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2;
- c. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boala conform clasificarii FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- f. boală sensibilă la sărurile de platină (progresia bolii neoplazice la peste 6 luni de la intreruperea chimioterapiei)
- g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea ultimului regim chimioterapic pe bază de platină) – criteria RECIST sau GCIG (CA125)
- h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
  - i. număr absolut neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/L$
  - ii. leucocite  $> 3 \times 10^9/L$
  - iii. trombocite  $\geq 100 \times 10^9/L$
  - iv. hemoglobină  $\geq 9,0$  g/dL
  - v. AST and ALT  $\leq 2,5$  x limita superioară a valorilor normale, iar în cazul prezenței metastazelor hepatice, AST and ALT  $\leq 5,0$  x limita superioară a valorilor normale;
  - vi. bilirubina totală  $\leq 1,5$  x limita superioară a valorilor normale
  - vii. creatinină serică  $\leq 1,5$  x limita superioară a valorilor normale

### III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic
- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate
- h. administrarea de medicament cu metabolizare prin CYP3A4 (ex. antifungice, antivirale, anticonvulsivante, antiepilectice, tuberculostatice, etc.)

- i. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- j. sarcină sau alăptare

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariția de toxicități inacceptabile;

**V. Forma de administrare:**

400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/ zi p.o; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

**VI. Monitorizare:**

- a. Imagistic prin examen CT / RMN
- b. hemoleucograma – lunar

**VII. Situații particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A
- b. insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <50 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad >1 CTCAE)
- e. paciente obeze (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) sau subponderale (IMC <18 kg/m<sup>2</sup>)

**VIII. Prescriptori:**

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

## **DCI: ABIRATERONUM**

### **I. Indicația terapeutică**

1. tratamentul neoplasmului de prostata metastatic hormono-rezistent (rezistent la castrare), la pacienți asimptomatici sau cu simptomatologie minima, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blokada completa – antiandrogeni + analogi GnRH) și la care chimioterapia nu este încă indicata.
2. tratamentul neoplasmului de prostata metastatic hormono-rezistent (rezistent la castrare), la pacienti cu evolutia bolii oncologice in timpul sau dupa administrarea unui protocol de chimioterapie pe baza pe docetaxel.

### **II. Criterii de includere în tratament**

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
  - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
  - b. boală progresivă evidentă imagistic la nivelul țesutului moale sau osos, cu sau fără progresie pe baza creșterii PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq 2.0$  nmol per litru);
- funcții medulară hematoformatoare, hepatică și renală adecvate, inclusiv nivel de minimum 3 g/dl pentru albumină serică

### **III. Criterii de excludere**

- Afecțiuni cardio-vasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeecție cardiacă scăzută semnificativ.
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **IV. Tratament**

#### **Doze**

- Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (patru comprimate de 250 mg).
- Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.

- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

*Înainte de inițierea tratamentului:*

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

*Periodic:*

- transaminazele serice,
- tensiunea arterială,
- potasemia serică (ionogramă serică)-
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- glicemia serică-
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

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

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

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

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;

- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

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

**Progresia valorii PSA:** creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic.

- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de  $\geq 5$  ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad  $\geq 3$  inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

## **VII. Prescriptori:**

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

## **DCI: BEVACIZUMABUM**

### **A. Definiția afecțiunii: Cancer colorectal**

#### **I. Stadializarea afecțiunii:** metastatic

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

1. Cancer colorectal metastatic în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere).

2. La pacienți cu:

a) vârstă > 18 ani

b) funcție hemato-formatoare, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF: neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , trombocite  $\geq 100 \times 10^9/L$  și Hemoglobină  $\geq 9g/L$ , bilirubina serică  $\leq 1,5 \times LSN$ , fosfataza alcalină  $\leq 2,5 \times LSN$  sau  $\leq 5 \times LSN$  în prezența metastazelor hepatice; ALT și AST  $\leq 2,5 \times LSN$  sau  $\leq 5 \times LSN$  în prezența metastazelor hepatice; creatinina serică  $\leq 1,5 \times LSN$  sau clearance al creatininei > 50 mL/min.

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

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.
- Tratamentul se oprește în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia întâi.
- Instalare de efecte secundare severe:
  - perforație gastro-intestinală
  - fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4
  - evenimente tromboembolice arteriale
  - embolism pulmonar, care pune în pericol viața (gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de grad  $\leq 3$  trebuie atent monitorizați.

#### **IV. Tratament**

a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc sau 15mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;

b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice citostaticelor)

#### **V. Monitorizarea tratamentului (clinic și paraclinic)**

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice
- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
- Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

#### **VI. Reluare tratament (condiții)**

- după tratarea efectelor adverse

**VIII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală.

### **B. Definiția afecțiunii: Cancer mamar**

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

#### **I. Indicații:**

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antraciclina nu este considerat adecvat. Pacienții la care s-au administrat scheme terapeutice conținând taxani și antraciclina, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluși din tratamentul cu bevacizumab în asociere cu capecitabina

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

- Vârstă peste 18 ani
- Prima linie de tratament
- ECOG 0-1
- Test FISH/CISH/SISH negativ, determinat în laboratoarele acreditate
- Stadiu metastatic
- Neu > 1.500/mm<sup>3</sup>, tr > 100.000/mm<sup>3</sup>

- g) Bilirubină  $\leq 1,5$  mg/dl
- h) Creatinină  $\leq 2$  mg/dl
- i) AST/ALT  $\leq 2 \times \text{vn}$  (  $5 \times \text{vn}$  în cazul metastazelor hepatice)
- j) PT/PTT  $\leq 1,5 \times \text{vn}$  , INR  $\leq 1,5 \times \text{vn}$
- k) Proteinuria absentă (dipstick)

**III. Criterii de excludere/întrerupere:**

- a) Afecțiuni cardiace semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, ICC, tulburări de ritm, HTA necontrolată)
- b) Antecedente de AVC
- c) Antecedente de tromboză venoasă profundă
- d) Proteinurie
- e) Progresia bolii
- f) Imunohistochimie pentru documentarea statusului HER 2 negativ

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

**V. Forma de administrare:**

- a) i.v. 10 mg/kgc , la 2 săptămâni
- b) i.v. 15 mg/kgc , la 3 săptămâni

**VI. Monitorizare:**

- a) Determinarea proteinuriei la 3, 6, 9, 12 luni;
- b) Evaluarea imagistică.

**VII. Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală

**C. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar**

Bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (și de menținere a beneficiului terapeutic al chimioterapei de linia întâi) al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

Bevacizumab administrat în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de prima linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, diferit de tipul histologic cu celule scuamoase, avansat inoperabil, metastatic sau recurent, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

**I. Stadializarea afecțiunii**

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

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

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent diferit de tipul histologic cu celule scuamoase ca:
  - Tratament de linia I-a în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină până la 6 cicluri, după care se administrează bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii,
- vârsta > 18 ani,
- status de performanță ECOG 0-1,
- tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF neutrofile  $\geq 1500 /\text{mm}^3$ , trombocite  $\geq 100000/\text{mm}^3$  și hemoglobină  $\geq 9\text{mg/dL}$ , bilirubina serică  $\leq 1,5\text{mg/dL}$ , ALT și AST  $\leq 5\text{xLSN}$ ; creatinina serică  $\leq 1,5 \text{xLSN}$

## **III. Tratament**

- Doza recomandată de bevacizumab este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.
- Tratamentul cu bevacizumab se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.
- doza recomandată de bevacizumab, în asociere cu erlotinib, este de 15 mg/kgc, administrată sub forma de perfuzie intravenoasă, la fiecare 3 săptămâni.

## **IV. Monitorizarea tratamentului:**

- Pacienții vor fi urmăriți imagistic. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Istoric de hemoptizie mare
- Istoric de boală cardiacă:
  - a) Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA

- b) Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)
- c) Hipertensiune necontrolată medicamentos
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Metastaze cerebrale netratate

**VI. Prescriptori:** medici specialiști oncologie medicală

## **D. Definiția afecțiunii - cancer renal**

### **I. Stadializarea afecțiunii**

- stadiul metastatic / local avansat

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

- Diagnostic de cancer renal confirmat histopatologic cu prognostic bun sau intermediar
- Pacienți cu carcinom renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil ca tratament de linia I-a în asociere cu interferon alfa-2b
- vârsta > 18 ani
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGFR

### **III. Tratament**

- 10 mg/kgc, q2w, în combinație cu interferon alfa;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice interferon-alfa).

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare)
- funcția hepatică, medulară (lunar)
- investigații imagistice: ecografie, CT la 3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție

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

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Status de performanță ECOG  $\geq 3$
- Perforație intestinală
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Istoric de boală cardiacă:
  - Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA
  - Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)
  - Hipertensiune necontrolată medicamentos
  - Tromboza venoasă/condiții trombotice fără tratament
  - Tromboză arterială

## **VI. Reluare tratament (condiții)**

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul

a) apariției unei tromboze venoase

b) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua.

## **VII. Prescriptori**

- medici specialiști oncologie medicală.

## DCI TALIDOMIDUM

### I. DEFINITIA AFECTIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

### II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta  $\geq 65$  de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire<sup>2</sup> se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie  $> 11,0$  mg/dl, creatinină  $> 2,0$  mg/ml, anemie cu Hb  $< 10$  g/dl sau leziuni osoase active) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

### III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții
- Femei gravide.
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

### IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

- **Asocierea terapeutică cu melfalan și prednison**
- **Doza** recomandată de **talidomidă** este de **200 mg pe zi**, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr **maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni** (42 zile).

| Vârsta (ani) | NAN (/μL)               |     | Număr de trombocite (/μL)  | Talidomidă   | Melfalan          | Prednison     |
|--------------|-------------------------|-----|----------------------------|--------------|-------------------|---------------|
| $\leq 75$    | $\geq 1500$             | ȘI  | $\geq 100000$              | 200 mg pe zi | 0,25 mg/kg pe zi  | 2 mg/kg pe zi |
| $\leq 75$    | $<1500$ dar $\geq 1000$ | SAU | $<100000$ dar $\geq 50000$ | 200 mg pe zi | 0,125 mg/kg pe zi | 2 mg/kg pe zi |
| $> 75$       | $\geq 1500$             | ȘI  | $\geq 100000$              | 100 mg pe zi | 0,20 mg/kg pe zi  | 2 mg/kg pe zi |

|      |                  |     |                     |              |                  |               |
|------|------------------|-----|---------------------|--------------|------------------|---------------|
| > 75 | <1500 dar ≥ 1000 | SAU | <100000 dar ≥ 50000 | 100 mg pe zi | 0,10 mg/kg pe zi | 2 mg/kg pe zi |
|------|------------------|-----|---------------------|--------------|------------------|---------------|

- **Precizări legate de administrare:**
- **Talidomida:**
  - o doza de talidomidă se administrează **o dată pe zi, înainte de culcare**, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală
- **Tratament complementar:**
  - o se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomida.

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- Pacienții trebuie **monitorizați pentru:**
  - o evenimente tromboembolice;
  - o neuropatie periferică;
  - o erupții tranzitorii/reacții cutanate;
  - o bradicardie,
  - o sincopă,
  - o somnolență,
  - o neutropenie și trombocitopenie.
- Poate fi necesară **întârzierea**, **reducerea** sau **întreruperea** dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanțuri usoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2-3 luni<sup>1</sup>.
- În prezența **durerii osoase**, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase<sup>1</sup>.

### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)<sup>1</sup>:

| <b>Subcategorie de raspuns</b> | <b>Criterii de raspuns</b>                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CR molecular                   | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 <sup>-5</sup>                                                                                                                                               |
| CR imunofenotipic              | CR strict plus<br>Absenta PC cu aberatii 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<br>Raport normal al FLC și                                                                                                                                       |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CR   | Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si<br>Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si<br>$\leq 5\%$ PC in MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| VGPR | Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau<br>Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus<br>Protein M urinara $< 100\text{mg}/24$ ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| PR   | Reducere $\geq$ a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la $< 200$ mg in 24 ore.<br>Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M.<br>Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ .<br>Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente. |

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

## **V. PRESCRIPTORI**

- Medici specialisti hematologi (sau, dupa caz, specialisti de oncologie medicală, daca in judet nu exista hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog. sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

## **DCI: IMATINIBUM**

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

#### **I. Indicații**

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

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

- Boala extinsă (avansată loco-regional sau metastatică)
- Boala localizată (operabilă)
- Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile și/sau metastatice kit (CD117+) pozitive
- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut sau intermediar de recidivă/metastazare
  - Dimensiune peste 3 cm, index mitotic crescut, localizare extra-gastrică, marginile chirurgicale microscopice pozitive sau ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Vârsta peste 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
  - Hb > 9 g/dl, Le > 3000/mm<sup>3</sup>, N > 1500/mm<sup>3</sup>, Tr > 100000/mm<sup>3</sup>

- Probe hepatice: bilirubina totală < 1,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaza (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 3 ori LSN pentru pacienții fără metastaze hepatice; transaminaza (AST/SGOT și ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN dacă există metastaze hepatice
- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică)

### **III. Criterii de excludere:**

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

### **IV. Modalitatea de administrare:**

Doza zilnică recomandată: 400 mg.

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

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

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

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

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

- reacție adversă non-hematologică severă
- deces

### **VI. Monitorizarea răspunsului la tratament:**

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

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

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

#### **VIII. Modalități de prescriere:**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

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

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

### **I. Indicații:**

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

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

#### **A. La pacienții adulți:**

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

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

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

## **III. Modalități de prescriere:**

### **LGC/LMC**

- se prescrie **medicamentul inovator** pentru
  - o pacienți adulți **diagnosticați recent** cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon

- faza cronică (inițiere și continuare) sau
- faza accelerată (inițiere și continuare)
- se prescrie **medicamentul generic** pentru celelalte cazuri, corespunzător indicațiilor din RCP, în acord cu recomandările anterioare.
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;
- pentru pacienții pediatrici la care tratamentul a fost inițiat cu medicamentul inovator, se realizează switch-ul terapeutic cu medicamentele generice în acord cu recomandările anterioare.

### **LAL**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

### **Boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinațiilor genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (FCDP-R)**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

### **Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Ra**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul începerii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

#### **IV.Tratament**

##### **A. Doze:**

##### **1. pacienti adulti:**

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

\*modificarea dozelor ramane la aprecierea medicului curant

##### **2. copii si adolescent:**

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

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

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

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
  - o în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
  - o reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.

o Toxicitate hepatică:

- când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3 \times$  limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5 \times$  LSSVN, tratamentul cu Glivec trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5 \times$  LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5 \times$  LSSVN.
- tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

**Monitorizarea tratamentului :**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).
- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (usoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B – risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-Rα

**Întreruperea tratamentului:**

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranță la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

**V. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

## DCI: BORTEZOMIBUM

### I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM) este o hemopatie malignă, caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor plasmactice din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a funcției normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreția de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge și/sau urină și afectare imunitară. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în țesuturile moi (extramedular).
- Este a doua hemopatie malignă ca frecvență (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidența aprox. 21,500 pacienți/an (5.72 la 100,000 de locuitori) și prevalență aprox. 70,000 pacienți în UE.
- Chimioterapia convențională nu a îmbunătățit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supraviețuirea globală în ultimii 15 ani.

### II. STADIALIZAREA AFECȚIUNII

- Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic și să pună la dispoziție un principiu de tratament.
- **Sistemul Internațional de Determinare a Stadiului** (ISS, International Staging System) împarte pacienții în **trei grupe** de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină beta2 și albumină în ser.

| Stadiu Caracteristici |                                                                                 | Supraviețuirea |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                       |                                                                                 | medie (luni)   |
| 1                     | beta2M < 3.5 mg/L;<br><br>albumină >= 3.5 g/dL                                  | 62             |
| 2                     | beta2M < 3.5 mg/L;<br><br>albumină < 3.5 g/dL; sau<br><br>beta2M 3.5 - 5.5 mg/L | 44             |

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

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

### IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

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

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

- **Monoterapie.**
  - o Doza de bortezomib recomandată la început este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** de suprafață corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (**zilele 1, 4, 8 și 11**), urmată de o perioadă de **pauză de 10 zile** (zilele 12 - 21).
  - o Această perioadă de **3 săptămâni** este considerată **un ciclu** de tratament.
  - o Între doze consecutive de bortezomib trebuie să treacă cel puțin 72 de ore.
  - o Se recomandă ca pacienții cu un **răspuns complet confirmat** să primească **2 cicluri adiționale** de bortezomib după confirmare.
  - o Este de asemenea recomandat ca pacienții care răspund la tratament dar care **nu obțin o remisiune completă** să primească un total de **8 cicluri** de terapie
- **Bortezomib în combinații terapeutice**
  - o Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.

- o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- o Pot fi administrate **până la 8 cicluri** din acest tratament asociat, atâta timp **cât pacienții nu au prezentat progresie a bolii și tolerează tratamentul.**
- o Pacienții care au obținut un **răspuns complet** pot continua tratamentul **pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet**, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, **pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă** la acesta, pacienții a căror **valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri.**

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

- **pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice

#### A. Bortezomib în combinație cu melfalan și prednison

- o O perioadă de **6 săptămâni** este considerată a fi **un ciclu** de tratament.
- o În cadrul **ciclurilor 1-4**, **bortezomib** este administrat **de două ori pe săptămână** în **zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 și 32** în doza recomandată de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală.
- o În cadrul **ciclurilor 5-9**, bortezomib este administrat **o dată pe săptămână** în **zilele 1, 8, 22 și 29** în doza recomandată de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală.
- o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- o **Melfalan** (**9 mg/m<sup>2</sup>** suprafața corporală) și **prednisone** (**60 mg/m<sup>2</sup>** suprafața corporală) trebuie administrate oral în **zilele 1, 2, 3 și 4** din prima săptămână a fiecărui ciclu de tratament.
- o Se administrează **nouă cicluri** de tratament asociat.

#### B. bortezomib în alte **combinații terapeutice**

- o Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
- o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- o Pot fi administrate **până la 8 cicluri** din acest tratament asociat, atâta timp **cât pacienții nu au prezentat progresie a bolii și tolerează tratamentul.**

- o Pacienții care au obținut un **răspuns complet** pot continua tratamentul **pentru cel puțin 2 cicluri după prima dovadă a răspunsului complet**, chiar dacă aceasta înseamnă tratament pentru mai mult de 8 cicluri. De asemenea, **pot continua atâta timp cât tratamentul este tolerat și continuă să răspundă** la acesta, pacienții a căror **valori de paraproteină continuă să scadă după 8 cicluri**.
- **pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant** de celule stem hematopoietice (terapie de inducție)
  - o Doza de **bortezomib** recomandată este de **1,3 mg/m<sup>2</sup>** suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în **zilele 1, 4, 8 și 11**, ca parte a unui ciclu de tratament.
  - o Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
  - o Pot fi administrate **până la 4-6 cicluri** din acest tratament asociat.

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

- În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR și ABMTR au propus un set mai strict de criterii, acestea au devenit standardul în studiile clinice (**criteriile EBMT**).
- Primele studii clinice majore pentru adoptarea acestor noi criterii stricte au fost VELCADE(R) faza II (SUMMIT și CREST) și III (APEX).
- În 2006, IMWG, a propus **dezvoltarea și rafinarea criteriilor EBMT**.
- Parametrii urmăriti sunt:
  - o nivelul seric al Proteinei M serice și urinare (electroforeza cu imunofixare),
  - o serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
  - o leziunile osoase prin imagistica,
  - o determinari cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
  - o plasmocitoza prin aspirat și biopsie osteomedulară
  - o cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare si / sau imunohistochimie.

| <b>Subcategorie de raspuns</b> | <b>Criterii de raspuns</b>                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CR molecular                   | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 <sup>-5</sup>                                                                                                                                                   |
| CR imunofenotipic              | CR strict plus<br><br>Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori) |

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

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

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

Nu este indicat tratamentul cu **BORTEZOMIBUM** în cazul:

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

## **REAȚII ADVERSE**

- **Infecții și infestări:**
  - o foarte frecvente: herpes zoster,
  - o frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- **Tulburări hematologice și limfatice:**
  - o foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
  - o frecvente: leucopenie, limfopenie.
- **Tulburări ale sistemului nervos:**
  - o foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, paretezii, cefalee,
  - o frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- **Tulburări gastro-intestinale:**
  - o foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
  - o frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**
  - o foarte frecvente: erupții cutanate,
  - o frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

## **CO-MORBIDITATI**

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vîrstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală

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

## **V.PRESCRIPTORI:**

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

## DCI: RITUXIMABUM

### **I. Indicatii:**

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

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

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+, in asociere cu chimioterapia tip CHOP
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
  - a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
  - b. chimiorezistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
  - c. care a recidivat  $\geq 2$  ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+ netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie,
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, etc)
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
  - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
  - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

### **III.Criterii de excludere:**

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

### **IV.Metode de diagnostic:**

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

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

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serică, funcția renală, funcția hepatică;
- examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- Testele citogenetice și de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- Testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puțin AgHBs și anti HBc) deoarece pacienții cu hepatită activă trebuie excluși din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluați și să primească acordul specialistului hepatolog.

#### **V.Tratament :**

- A. LMNH: asociat cu chimioterapie =  $(375 \text{ mg/m}^2 - \text{ziua 1 a fiecărui ciclu}) - 8 \text{ cicluri la } 14 \text{ zile sau } 21 \text{ zile}$ :
- B. LMNH: monoterapie –  $375 \text{ mg/m}^2/\text{săptămână} \times 4 \text{ săptămâni}$
- C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile ( $375 \text{ mg/m}^2$  ziua 1 în primul ciclu urmat de  $500 \text{ mg/m}^2$  în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
- D. Tratament de menținere:  $375 \text{ mg/m}^2$  la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau  $375 \text{ mg/m}^2$  la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)

#### **Monitorizarea tratamentului :**

- Monitorizare hematologică
- Pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unor preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecțiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atentă cardiologică la pacienții cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică
- Monitorizare hepatică – risc de reactivare a hepatitei VHB+

#### **Întreruperea tratamentului:**

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabilă

- c. reactivare hepatita B
- d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progressive
- e. infectii severe, active.

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

## **DCI: ANAGRELIDUM**

**I. Indicația terapeutică:** Trombocitemia esentiala

### **II. Criterii de includere în tratament**

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esentiala.

Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică și anamneză, viteză de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboza și embolism:

- a) Vârsta peste 60 de ani
- b) Antecedente trombohemoragice
- c) Numărul plachetelor (peste  $1000 \times 10^9/L$ )
- d) Factorii adiționali de risc: trombofilia moștenită (deficiențe de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiența antitrombina, etc). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale, intervenții chirurgicale majore.

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiența renală severă (clearance al creatininei  $<30$  ml/min).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelidă, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie inceput cu 0,5mg/zi timp de o saptamana si doza trebuie crescuta saptamanal cu 0,5mg/zi pana cand este atins efectul terapeutic dorit. In mod normal, un raspuns terapeutic este vizibil in 2 saptamani in cazul administrarii de doze cuprinse intre 1 pana la 3 mg/zi. Doza totala zilnica trebuie impartita in 2 la fiecare 12 ore sau in 3 la fiecare 8 ore.

Doza totala zilnica nu trebuie sa depaseasca 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive trebuie sa fie normalizarea numarului de plachete (sub  $400 \times 10^9/L$ ) la pacientii cu risc crescut cu indicatie pentru agenti trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic aditional. La pacientii cu risc scazut fara factori aditionali trombofilici (indicatia pentru terapia citoreductiva s-a bazat exclusiv pe numarul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numarul de plachete sub  $600 \times 10^9/L$  pare satisfacator.

Tratamentul de mentinere este intotdeauna necesar. Tratamentul se mentine toata viata.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)**

Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.

Numararea trombocitelor trebuie facuta saptamanal pana la atingerea raspunsului optim (normalizarea numarului de trombocite sau reducere sub 600.000/mm<sup>3</sup> sau scadere de 50%).

Dupa aceea controlul numarului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.

Precautie la pacientii cu tulburari cardiace relevante; monitorizare atenta pentru evidentierea unui efect asupra intervalului QT.

Monitorizare hepato-renala.

Se recomanda precautie in utilizarea la copii si adolescenti.

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

- Intoleranta/hipersensibilitate la administrarea ANG
  - Reactii adverse
  - Esec terapeutic
- I. **Prescriptori** – medici hematologi si oncologi dupa caz

## DCI: INTERFERON ALFA 2B

### A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie cu celule păroase

### I.CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

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

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

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

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

### III.CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacții adverse:
  - o Întrerupere tratament în caz de:
    - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
    - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
    - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
  - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

#### **IV.PRESCRIPTORI:**

Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

#### **B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- **Leucemie mieloidă cronică**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **IV.PRESCRIPTORI:**

Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

### **C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- **Limfom folicular**

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

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

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

- Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni.
- Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experiență clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

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

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

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

- Reacții adverse:

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

#### **IV.PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

#### **D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Mielom multiplu

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

- Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

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

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

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

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

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

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

### **IV.PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicii oncologi, hematologi sau în baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

## **DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ**

### **I. Indicația terapeutică**

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

### **II. Criterii de includere în tratament**

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

### **III. Criterii de excludere**

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

#### **IV. Tratament**

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

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

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

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

Terapia cu Epoetine poate fi continuata timp de 4 saptamani dupa terminarea chimioterapiei.

#### **Doze**

##### **1. Epoetina alpha**

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

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

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei

trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

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

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

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

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

Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

## **2. Epoetina beta**

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

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

Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

Doza maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

### 3. Epoetina zeta

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

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

Tratamentul poate fi continuat până la 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

### 4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500  $\mu$ g (6,75  $\mu$ g /kg), administrată o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25  $\mu$ g/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficăc. Tratamentul cu darbepoietina alfa trebuie întrerupt după aproximativ 4 săptămâni după terminarea chimioterapiei.

## V. Monitorizarea tratamentului:

*Înainte de inițierea tratamentului:*

- hemoleucograma completă cu frotiu de sange periferic și reticulocite
- Sideremie, feritina serică / CTLF
- Vitamina B12, folati
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecționate)

- Test Coombs
- Dozare eritropoetina serica (cazuri selectionate)

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

*Periodic:*

- hemoleucograma completa

Utilizare cu prudenta:

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

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

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) în 8-9 săptămâni de la inițiere fata de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.

2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.

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

Tratamentul cu epoetine în această indicație poate fi prescris de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală.

# DCI TRASTUZUMABUMUM

## Tratamentul cancerului mamar incipient

### I. Indicații:

- a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);
- b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină și ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
- c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;
- d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm .

### II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;
- d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi și tumoră > 2 cm SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii și grade de diferențiere 2-3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant);
- e) FEVS > 50%.

### III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială, fără normalizare în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcina/alăptare;
- e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

**IV. Durata tratamentului:** 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

### V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni – conform RCP

#### VI. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică.

#### VII. Întreruperea tratamentului

- Dacă procentul FEVS scade cu  $\geq 10$  puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu

excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul recidivei bolii
- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog curant
- deces pacientului

**VIII. Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală.

## DCI: ERLOTINIBUM

### A. Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

#### I. Indicații:

- a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR
- b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă (cel puțin) după tratamentul chimioterapic de primă linie
- c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, indiferent de statusul mutațional EGFR după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior

#### II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-3;
- c) NSCLC local avansat / metastazat;
- d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (deleție la nivelul exonului 19 sau mutația exonului 21 L858R), cu excepția pacienților cu NSCLC local avansat sau metastatic, tratați anterior cu cel puțin un regim de chimioterapie (pentru care nu este obligatorie prezenta unei mutații EGFR)

#### III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) insuficiență hepatică sau renală severă;
- b) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului:
  - diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
  - perforație gastro-intestinală
  - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
  - keratită ulcerativă
  - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză
  - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra
- c) sarcina/alăptarea;
- d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- e) prezența/apariția mutației punctiforme T790M a EGFR;
- f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute
- g) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

#### IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;

#### V. Forma de administrare: comprimate filmate

Doza recomandată este: 150 mg/zi p.o. La nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg. Doza zilnică de erlotinib trebuie administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

#### VI. Monitorizare:

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.

- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină

**Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală

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

## **B. Definiția afecțiunii- Cancer de pancreas confirmat histo-patologic sau citologic**

### **I. Stadializarea afecțiunii**

- stadiul local avansat sau metastatic

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

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic sau boala local avansată;
- ECOG: 0 - 2;
- vârsta > 18 ani
- funcție hepatică și hematologică în limite normale

### **III. Tratament**

- 100 mg/zi (un comprimat filmat), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- până la progresia bolii sau apariția unor toxicități inacceptabile;
- doza zilnică de erlotinib trebuie administrată cu cel puțin o oră înainte sau două ore după ingestia de alimente.

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

- funcția hepatică și hematologică (lunar);
- investigații imagistice: ecografie abdominală, CT
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulante de tip derivați de cumarină
- funcția renală și electroliții plasmatici inclusiv potasiu, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- trebuie reevaluată continuarea tratamentului cu erlotinib, la pacienții care nu prezintă erupții cutanate tranzitorii în primele 4-8 săptămâni de tratament.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia comprimatul zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum administrarea concomitentă a chimioterapiei și a altor medicații, simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată;

- perforație gastro-intestinală
- manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
- keratită ulcerativă
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză
- simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra
- insuficiență hepatică sau renală severă;
- sarcina/alăptarea
- apariția bolii pulmonare interstițiale acute

## **VI. Prescriptori**

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

## **DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM**

### **I. Indicații:**

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

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

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

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

#### **2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:**

- infecții documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;
- toleranță dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boală (OS; DFS)

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

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

### **IV. Tratament :**

- Filgrastimum se administrează subcutanat în doză de 0,5MU (5 micrograme)/Kg/zi. Prima doză trebuie administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapia citostatică. Administrarea zilnică trebuie să continue până când numărul neutrofilelor a revenit la valorile normale.

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

### **Monitorizarea tratamentului:**

- ex clinic:
  - o semne vitale: temperatura, puls, tensiune arterială
  - o apariția edemelor
  - o dimensiunile splinei
- hemoleucograma
- probe hepatice și renale
- albumina serică
- probe bacteriologice
- ex sumar de urină – identificarea semnelor de glomerulonefrită acută
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

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

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

**I. Prescriptori:**

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

# DCI TRASTUZUMABUM

## Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

### I. Indicații:

Herceptin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- a. în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- b. ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonal prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat
- c. în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonal prezenți.

### II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani;
- b) ECOG 0-2;
- c) test FISH/CISH/SISH + pentru Her-2, sau IHC 3+, determinat în laboratoarele acreditate;
- d) stadiu metastatic;
- e) FEVS > 50%.

### III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială, fără normalizare în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcina/alăptare;
- e) Hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

### IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

### V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni – conform RCP

### VI. Întreruperea tratamentului

- dacă procentul FEVS scade cu  $\geq 10$  puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă

FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog current
- deces pacientului

VII. **Monitorizare:**

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. **Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală

## **BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

### **I. Indicațiile tratamentului biologic**

#### **Boala Crohn:**

- Pacienții adulți cu boala moderat severă care nu au răspuns tratamentului maximal standard (vezi [anexa 1](#)), la cei cu intoleranță sau contraindicații la medicația standard sau cei cu dependență la corticosteroizi.
- Boala Crohn fistulizantă care n-a răspuns la tratamentul convențional complet și corect și în lipsa abceselor
- copii (de la 6 la 17 ani) cu boala moderat severă sau severă atunci când nu au răspuns la tratamentul convențional, inclusiv la tratamentul nutrițional inițial, la medicamente corticosteroidiene și imunosupresoare, sau la pacienții care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora le sunt contraindicate
- Pacienții adulți cu boală Crohn severă cu debut mai devreme de 40 de ani, cu existența unei încărcături inflamatorii mari, cei care au de la debut afectare perianală, care au suferit deja o intervenție chirurgicală pentru o complicație a bolii intestinale sau a căror boală Crohn are un fenotip stenozant. În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunodepresant poate constitui prima linie de intervenție.

#### **Colita ulcerativă:**

- colita ulcerativă activă moderată până la severă la pacienți adulți care nu au prezentat răspuns terapeutic la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicații pentru astfel de terapii.
- colitei ulcerative active severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-MP sau AZA sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente (indicație aprobată numai pentru Infliximab)
- colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 - 5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex. criteriile Oxford\*1)): pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3 - 8 scaune și PCR > 45 mg/L, prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (tratament biologic) sau la colectomie.

#### **Criterii de includere:**

#### Boala Crohn:

- consimțământ informat - inclusiv opțiunea pentru unul dintre medicamentele biologice
- boala moderat severă (CDAI) > 220
- criteriile de inflamație prezente (VSH, PCR, Calprotectina etc.)
- Hemograma
- coprocultura, ex. coproparazitologic
- Toxina Clostridium difficile neg.
- Endoscopie Clasică (sau capsulă endoscopică) cu leziuni caracteristice
- Examen histologic caracteristic (de câte ori este posibil)
- eventual examen RMN sau Ecoendoscopie transrectală la pacienții cu fistule perianale
- Avizul medicului Pneumolog de excludere a unei tbc active

#### Colita ulcerativă

- Consimțământul informat cu opțiunea pentru produsul biologic preferat
- boala moderat-severă (vezi criteriile Mayo sau Truelove și Witts - [anexa 2](#))
- Prezența documentată a inflamației (VSH, PCR, Calproetctia etc.)
- hemograma
- Biochimia (FA, bilirubina)
- Coprocultura, coproparazitologic, toxine lostridium difficile
- Colonoscopie cu biopsie
- avizul medicului pneumolog de excludere a unei tbc active

**Medicul prescriptor va evalua absența contraindicațiilor tratamentului biologic:** Infecții, inclusiv cu virusurile hepatite sau cytomegalovirus, afecțiuni maligne.

#### Tratamentul de inducție

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) inițial, urmat de 80 mg (sau 40 mg) la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc: beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg.

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durată de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat-severe și fulminante de RCUH.

### **Terapia de menținere a remisiunii**

Terapia de menținere a remisiunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni

### **Evaluarea răspunsului terapeutic**

Răspunsul terapeutic va fi apreciat inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

### **Boala Crohn**

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

|   |                                                    |                                                 |
|---|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1 | Răspuns clinic<br>(criteriu minimal<br>de răspuns) | Scăderea CDAI cu $\geq 70$ puncte               |
| 2 | Remisiune clinică                                  | CDAI $< 150$ puncte                             |
| 3 | Răspuns endoscopic                                 | Ameliorarea/cicatrizarea<br>leziunilor mucosale |

### **Boala Crohn fistulizantă**

|   |                |                                             |
|---|----------------|---------------------------------------------|
| 1 | Răspuns clinic | Scăderea drenajului fistulei cu $\geq 50\%$ |
|---|----------------|---------------------------------------------|

|  |   |                   |                                |  |
|--|---|-------------------|--------------------------------|--|
|  | 2 | Remisiune clinică | Închiderea completă a fistulei |  |
|  |   |                   |                                |  |

### **Colita ulcerativă**

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

### **Monitorizarea pacienților**

Pacienții vor fi monitorizați de către medicul prescriptor (de preferință pentru Infliximab) sau de către medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecărei administrări a medicamentului. Evaluarea pacientului se va face după inducție și la fiecare 6 luni prin documente care să ateste răspunsul clinic și menținerea remisiunii. Evaluarea endoscopică este necesară la 6 - 12 luni sau testare prin metode neinvazive (PCR, VSH calprotectina fecală etc.) după caz.

Dacă după tratamentul de inducție nu se obține remisiunea se întrerupe tratamentul. În cazul lipsei de răspuns se poate evalua posibilitatea terapiei alternative, cu alt agent biologic, după o perioadă de repaus terapeutic de cel puțin 2 luni.

Pierderea răspunsului terapeutic este posibilă la cel puțin 1/3 dintre pacienți. În aceste situații există posibilitatea creșterii dozei (10 mg pentru Infliximab) și a reducerii intervalului de administrare (4 - 6 săpt. pt Infliximab; săptămânal pentru Adalimumab). Aceste ajustări se vor face de medicul curant. De preferat pentru Infliximab determinarea Infliximabemiei și a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvată, științifică de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.

## **DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENȚIONAL MAXIMAL**

**Tratamentul de inducție a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă** cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală).

Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9 mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat și cu mai puține efecte adverse.

**Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă** se realizează cu doze echivalente cu 40 - 60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.

**Menținerea remisiunii** Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor. Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boală inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2 - 2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1 - 1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2 - 6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15 mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

**În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată** include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

**În colita ulcerativă/colita în curs de clasificare severă (fulminantă) terapia convențională** de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 - 5 zile de corticoterapie intravenoasă răspunsul la terapie este nesatisfăcător (de ex. criteriile Oxford\*1): pacienții au încă > 8 scaune/zi sau între 3 - 8 scaune și PCR > 45 mg/L, prezic un risc de colectomie de 75 - 85% sau criteriul "suedez"\*1): dacă produsul între numărul scaunelor, valoarea PCR din ziua a 3-a și 0,14 este  $\geq 8$ , riscul colectomiei este de 75%), prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă și se recomandă apelul urgent la o terapie de salvare (Infliximab sau Ciclosporină) sau la colectomie.

## **CRITERII DE EVALUARE**

### **BOALA CROHN**

#### **Boala Crohn formă inflamatorie**

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web [www.ibdjohn.com/cdai/](http://www.ibdjohn.com/cdai/) sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

| <b>CDAI</b>                          | <b>Clasificarea clinică ACG</b>                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Remisiune<br/>&lt; 150</b>        | <b>Remisiune</b><br>Pacient asimptomatic                                                                                                                                      |
| <b>Ușoară-moderată<br/>150 - 220</b> | <b>Ușoară-moderată</b><br>Pacient ambulator<br>Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide,<br>fără semne de deshidratare<br>3 - 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Scădere ponderală < 10% din greutatea inițială<br>Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile                                                                                                                                                                           |
| <b>Moderat-severă</b><br><b>220 - 450</b>   | <b>Moderat-severă</b><br>> 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice<br>Durere abdominală<br>Greață/vărsături intermitent<br>Scădere ponderală > 10% din greutatea inițială<br>Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile                                                          |
| <b>Severă-fulminantă</b><br><b>&gt; 450</b> | <b>Severă-fulminantă</b><br>Pacienții care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia convențională maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital |

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

|                                            |                                                                           |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârsta pacientului la debutul bolii</b> | A1: < 16 ani                                                              |
|                                            | A2: 17 - 40 de ani                                                        |
|                                            | A3: > 40 de ani                                                           |
| <b>Localizarea bolii</b>                   | L1: ileală                                                                |
|                                            | L2: colonică                                                              |
|                                            | L3: ileocolonică                                                          |
|                                            | L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1 - L3 când afectările coexistă) |

|                                                  |                                                                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Forma clinico-evolutivă (fenotipul) bolii</b> | B1: nestricturizantă, nepenetrantă                                 |
|                                                  | B2: strictureizantă                                                |
|                                                  | B3: penetrantă                                                     |
|                                                  | p: se adaugă formelor B1 - B3 atunci când coexistă boala perianală |

### **Boala Crohn fistulizantă**

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu agenți biologici. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

### **COLITA ULCERATIVĂ-RCUH**

Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove și Witts, expuse mai jos.

#### **Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:**

|                                                                                                       |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanșării bolii folosește drept comparator)</b> | <b>0: numărul obișnuit de scaune</b>          |
|                                                                                                       | <b>1: 1 - 2 scaune mai mult ca de obicei</b>  |
|                                                                                                       | <b>2: 3 - 4 scaune mai mult ca de obicei</b>  |
|                                                                                                       | <b>3: 5 sau mai multe scaune ca de obicei</b> |
| <b>Prezența sângelui în scaune</b>                                                                    | <b>0: fără sânge</b>                          |

|                             |                                                                                          |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | 1: urme de sânge la unele scaune                                                         |
|                             | 2: sânge evident la majoritatea scaunelor                                                |
|                             | 3: scaune care conțin numai sânge                                                        |
|                             | 0: mucoasă normală                                                                       |
| Aspectul endoscopic         | 1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate                    |
|                             | 2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni și dispariția desenului vascular           |
|                             | 3: la fel ca mai sus, în plus având ulcerații și sângerări spontane                      |
|                             | 0: boală în remisiune (pacient asimptomatic)                                             |
| Aprecierea medicului curant | 1: boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii |
|                             | 2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de 1/2                     |
|                             | 3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3          |
|                             |                                                                                          |

### Clasificarea Truelove și Witts

|             |                                                                                                          |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remisiune   | Scaune formate, fără produse patologice (în afara tratamentului cortizonic)                              |
| RCUH ușoară | 1 - 3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun<br>Fără febră, tahicardie, anemie; VSH < 30 mm/h |

|                 |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RCUH moderată   | Criterii intermediare între forma ușoară și severă                                                                                                                                                              |
| RCUH severă     | > 6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura > 37.5 °C, AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h                                           |
| RCUH fulminantă | > 10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de fecale, temperatura > 37.5 °C, AV > 90/min, scăderea hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h, pacienți care au necesitat transfuzii de sânge |

**Prescriptori:** tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicul în specialitatea gastroenterologie și medicină internă. Pentru administrarea agenților biologici trebuie obținut și semnat Formularul de Consimțământ Informat al Pacientului.

## **DCI: CETUXIMABUM**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:** cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic

**II. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:** cancer colorectal stadiul IV

### **III. CRITERII DE INCLUDERE**

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic:

- în asociere cu chimioterapie pe baza de irinotecan (indiferent de linia de tratament)
- ca tratament de prima linie în asociere cu FOLFOX
- în monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatina și irinotecan a esuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

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

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- Boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- Sarcină / alăptare
- ECOG  $\geq 3$
- Reacții adverse de tip șoc anafilactic severe legate de perfuzie
- Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.
- Tumori KRAS mutant

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

Cetuximab se administrează o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni.

La administrarea săptămânală prima doză este de 400 mg cetuximab pe mp de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/mp. Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

La administrarea bilunară, doza este de 500mg/mp.

Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii sau

apariția de reacții adverse netratabile.

Dacă în timpul tratamentului cu Cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

## **VI. MONITORIZARE TRATAMENT**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologii cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului.

Evaluare imagistica.

## **VII. PRESCRIPTORI**

- medici specialiști oncologie medicală

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII: Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului**

### **II. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

Cancer cu celule scuamoase avansat local/metastatic al capului și gâtului

### **III. CRITERII DE INCLUDERE**

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap și gât sau în cancerul recurent și/sau metastatic

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

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină / alăptare
4. ECOG  $\geq 3$
5. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de perfuzie

6. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

## **V. TRATAMENT**

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Cetuximab se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe  $m^2$  de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250  $mg/m^2$ . Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

## **VI. MONITORIZARE**

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei și urmărirea pacientului cel puțin 1 oră după încheierea perfuziei.

Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Evaluare imagistica.

## **VII. PRESCRIPTORI:** medici specialiști oncologie medicală

## DCI: SORAFENIBUM

### A. Definiția afecțiunii - Carcinomul hepatocelular (CHC)

#### I. Criterii de inițiere a tratamentului cu sorafenib

- CHC nerezecabil, local avansat/ metastatic sau,
- Contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităților asociate sau,
- CHC potențial rezecabil care refuza intervenția chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare) / TACE / chirurgicale

#### **Diagnosticul de carcinom hepatocelular este susținut prin:**

- a) Pentru tumori > 1 cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută: prin două investigații imagistice (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/ contrast dinamic ) de CHC sau,
- b) Pentru tumori < 1cm apărute pe hepatita cronică/ciroza cunoscută printr-o investigație imagistică (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic ) de CHC sau prin
- c) Examen histopatologic (HP). Puncția biopsie hepatică cu examen HP este necesară la pacienții fără ciroză hepatică și la pacienții cu hepatită/ciroză hepatică cunoscută la care examinările imagistice sunt neconcludente pentru CHC
- Vârsta > 18 ani.
- Indice de performanță ECOG 0-2.
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
  - a) Hb > 9g/dl, Le > 3.000/mm<sup>3</sup>, N > 1.000/mm<sup>3</sup>, Tr > 60.000/mm<sup>3</sup>
  - b) Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN
  - c) Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2LSN).

\* **Atenționari:** Datele de siguranță pentru pacienții Clasă Child - Pugh Class B sunt limitate.

- Se va utiliza cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.
- Pacienții pediatrici: nu au fost studiate siguranța și eficacitatea terapiei cu sorafenib la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).
- Pacienții vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani)
- Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.
- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A și B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

## **II. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Status de performanță ECOG  $\geq 3$
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Istoric de boala cardiacă
  - a) Insuficiența cardiacă > clasa II NYHA
  - b) Boala ischemică acută (Infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace care necesită alte antiaritmice decât betablocante/digoxin, boală coronariană instabilă)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină/alăptare

## **III. Criterii de continuare a tratamentului:**

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă
- Beneficiu clinic

## **IV. Criterii de întrerupere temporară/definitivă, la latitudinea medicului curant:**

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului:
  - controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.
  - în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.
  - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.
  - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.
  - apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
  - ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.
- Boala progresivă documentată clinic și imagistic
- Absența beneficiului clinic
- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control
- Decizia medicului oncolog curant
- Deces

## **V. Tratament**

Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcție de simptomatologie.

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiogramei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

## **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

## **B. Definiția afecțiunii: carcinomul renal**

### **I. Criterii de includere in tratament**

1. Tratamentul cu sorafenib este indicat în carcinomul renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil pentru următoarele categorii de pacienți:
  - Netratați anterior sistemic sau ) indicatiile taiate nu sunt aprobate in RCP
  - Tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF si care au progresat sub aceste terapii sau,
  - Tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinaza si inhibitori de m-TOR care au progresat sub aceste terapii sau,
  - Tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califica pentru aceste terapii
2. Vârsta > 18 ani
3. Indice de performanță ECOG 0-2
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
  - Hb > 9g/dl, Le > 3.000/mm<sup>3</sup>, N > 1.000/mm<sup>3</sup>, Tr > 60.000/mm<sup>3</sup>
  - Probe hepatice: bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină < 5 ori LSN

- Probe renale: clearance al creatininei > 45 ml/min (sau echivalent de creatinină serică < 2 ori LSN

## **II. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Status de performanță ECOG  $\geq$  3
- Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- Istoric de boala cardiacă:
  - c) Insuficiența cardiacă > clasa II NYHA
  - d) Boala ischemică acută (Infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace care necesită alte antiaritmice decât betablocante/digoxin, boală coronariană instabilă)
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Sarcină/alăptare

## **III. Criterii de continuare a tratamentului:**

- Răspuns complet, parțial sau boală stabilă
- Beneficiu clinic

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

- Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant
  - controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib.
  - în cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib.
  - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib.
  - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib.
  - apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
  - ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.
- Boala progresivă documentată clinic și imagistic
- Absența beneficiului clinic
- Decizia pacientului sau pacientul nu s-a prezentat la control
- Decizia medicului oncolog curant
- Deces.

## **V. Tratament**

Doza recomandată și **mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

**Perioada de tratament:** Conform RCP, tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

*Pacienții vârstnici:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

*Insuficiență renală:* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

*Ajustări ale dozei:* În vederea controlului reacțiilor adverse ce pot apărea în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

## **VI. Monitorizare**

Evaluare clinică, imagistică (ecografie, CT), biochimică, sau în funcție de simptomatologie.

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

## **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

## **C. Definiția afecțiunii: carcinomul tiroidian**

### **I. Indicații:**

Tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv

**II. Criterii de includere:**

- a) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-2
- c) Leziuni măsurabile conform RECIST
- d) TSH < 0,5 mU/L
- e) Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)
- f) FE<sub>vs</sub> normală.

**III. Criterii de excludere:**

- a) Alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) Tratamente anterioare chimioterapice sau cu thalidomidă
- d) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF, inhibitori de tirozin-kinază
- e) HVB, HVC, HIV
- f) Sarcină

**IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere temporară/definitivă la latitudinea medicului curant:**

- a) Toxicitatea cutanată
- b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib
- c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib
- d) ICC - la pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib
- e) Apariția perforației gastro-intestinale impune oprirea terapiei cu sorafenib.
- f) Ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

**V. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

**VI. Forma de administrare:**

Doza: 400 mg x 2/zi p.o.

Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conținut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul intenționează să aibă o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar de apă.

Conform RCP, în cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferențiat, doza de sorafenib va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg și un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de sorafenib poate fi scăzută la 400 mg zilnic (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) și în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei la un comprimat de 200 mg o dată pe zi.

După ameliorarea reacțiilor adverse non-hematologice, doza de sorafenib poate fi crescută.

**VII. Monitorizare:** se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

Se recomandă monitorizarea periodică a electrocardiografelei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului cu sorafenibum la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

Se recomandă supravegherea constantă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu sorafenibum (și tratarea ei dacă este necesar).

La pacienții la care se administrează concomitant cu sorafenib, warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

**VIII. Prescriptori:**

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

## **DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*, ETANERCEPTUM\*\*, ABATACEPTUM\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*, GOLIMUMABUM\*\***

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor cu AIJ dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

**I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:**

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1-5):

**1. Vârsta și greutate:**

- 1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

**2. Prezența uneia dintre formele active de boală**

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

**2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisie sintetice convenționale.**

**2.2. AIJ poliarticulară** (inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulații.

**2.3. Artrita asociată cu entezita:** prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută (simptomatică)
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

**2.4. Artrita psoriazică:** artrită și psoriazis sau artrită și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii „înțepate”, onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

**3. Pacientul se afla într-una dintre următoarele situații:**

3.1 Prezența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni – sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de minim 3 luni – sau

3.2. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

**4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanți de fază acută:** VSH > 20 mm/h sau PCR  $\geq 3 \times$  valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

**5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:**

- infecții active concomitente;
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

**- confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.**

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

**a. Tuberculoza**

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

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza

recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

#### **b. Hepatitele virale**

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de 1 an.

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

## **II. Schema terapeutică cu agenți biologici**

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată pentru pacienții cu vârsta între 2-12 ani este de 24 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală astfel: pentru pacienții cu vârsta între 2-4 ani până la maximum 20 mg adalimumab și pentru pacienții cu vârsta între 4-12 ani până la maximum 40 mg adalimumab administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.

- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab

recomandată este de 24 mg/mp suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

În formele de artrita asociată entezitei și cu prezenta sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept** în asociere cu metotrexat se începe la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară** cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și **oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic

- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu **artrită idiopatică juvenilă forma sistemică** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **oligo-articulară extinsă** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o

dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

### **III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici**

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

#### **1. Definirea ameliorării:**

- a)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

#### **2. Definirea agravării (puseului):**

- a)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

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

### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:**

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

#### **1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:**

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

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

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

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

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

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

2. criterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu lupus sau sindroame lupus – like

## **V. Precauții**

### **1. Vaccinări.**

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatita A și anti-varicela. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada ca pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boala activă la care medicul curant considera ca terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatita A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicela și hepatita A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (anticorpi anti-varicela de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR, se consideră având doze mari următoarele medicamente cortizonice și imunosupresoare următoarele:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon
- corticoterapia în doze  $\geq 2$  mg/kg/zi sau  $\geq 20$  mg/zi mai mult de 14 zile
- MTX  $\geq 15$  mg/mp/sapt (0,6 mg/kg/sapt)
- sulfasalazina  $\geq 40$  mg/kg/zi (peste 2 g/zi)
- ciclosporina  $\geq 2,5$  mg/kg/zi
- azatioprina  $\geq 1-3$  mg/kg/zi

- ciclofosfamida  $\geq 0,5 - 2 \text{ mg/kg/zi}$

În cazul în care, la momentul solicitării terapiei biologice, pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție scăderea dozelor de imunosupresoare sub cele menționate anterior timp de minim 2-3 săptămâni și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivariolă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatic riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

## **VI. Medici curanți și medici prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale)

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ)
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA  $\geq$  interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatice B și C
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă.
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker a infecției cu virusuri hepatice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatic starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța).

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## **DCI: GOSERELINUM**

### **A. ONCOLOGIE**

#### **A. Definiția afecțiunii:**

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

#### **B. Stadializarea afecțiunii:**

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
  - Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
    - Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
      - Carcinomului de prostată metastazat;
      - Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
      - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
      - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
      - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

#### **C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):**

##### **1. Cancerul de sân** (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
  - cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
  - cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

##### **2. Cancerul de prostată:**

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**  
**Vârstă, sex:** bărbați

**Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

**Goserelin implant, 10,8 mg:**

- **Vârstă, sex:** bărbați

- **Parametrii clinico-paraclinici:**

- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

**D. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

**Doza:**

- 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

**Perioada de tratament:**

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**

În cancerul de sân incipient: cel puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/sau HER2 pozitiv

- **Goserelin implant 10,8 mg:** În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg).

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

**Parametrii clinico-paraclinici:**

**Cancerul de sân:**

- examen fizic,

- examene de laborator ale sângelui,
- imagistica (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

### **Cancerul de prostată:**

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

### **Periodicitate:**

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

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

• **Reacții adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

#### **Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:**

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

#### **Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:**

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

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

## **B. ENDOMETRIOZA**

### **A. Definiția afecțiunii:**

- Endometrioză

### **B. Stadializarea afecțiunii:**

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

### **C. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):**

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

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

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:
  - **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
  - **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide de întreruperea terapiei.”

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

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

• Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care

primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

**F. Reluare tratament (condiții)** - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

**G. Prescriptori:** medici din specialitatea obstetrică-ginecologie

# **DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM\*\*, ETANERCEPTUM\*\* (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*, INFLIXIMABUM\*\* (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)**

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

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

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

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

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

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

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

## **II. Tratamentul artropatiei psoriazice**

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

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

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

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;

- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.

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

- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

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

### **Evaluarea activității bolii**

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

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

- PCR cantitativ (în mg/dL).

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

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

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

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

3. Eșecul la terapia convențională:

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

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

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

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

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

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

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

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

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

#### **1. Tuberculoza**

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

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

## *2. Hepatitele virale*

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

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

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

### **Scheme terapeutice cu blocanți de TNF $\alpha$**

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

- **adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **infliximabum (original, biosimilar)**: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar)**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

- **golimumabum**: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea inhibitorului de TNF $\alpha$  cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament inhibitor TNF $\alpha$ .

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

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

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

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

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

#### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ( $DAPSA \leq 4$ ) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ( $4 < DAPSA \leq 14$ ). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ( $DAPSA_{85}$ ,  $DAPSA_{75}$ ) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

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

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

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

### **Schimbarea terapiei biologice**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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

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

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

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

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

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

### **III. Prescriptori**

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;

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

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

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

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

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

**I. Definiția afecțiunii**

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani;
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

**II. Tratamentul spondilitei anchilozante**

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
  - activitatea bolii/inflamație;
  - durere;
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
  - afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);
- d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

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

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

- *terapia biologică* a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri

condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

**Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$  (adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar):**

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

- a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus;
- b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;
- d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

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

2. Boala activă și severă

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS  $\geq$  2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

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

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

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

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

- ASDAS  $\leq$  1,3 (boală inactivă).

### 3. Eșecul terapiilor tradiționale

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

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

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

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

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

#### 1. *Tuberculoza*

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

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

#### 2. *Hepatitele virale*

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SA poate fi inițiată, precum și

schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomanda repetarea periodica a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B si C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

#### **Scheme terapeutice cu blocați de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF $\alpha$  medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului blocant anti-TNF $\alpha$  cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocații TNF $\alpha$  utilizați în SA:

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

#### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

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

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
  - delta ASDAS  $\geq 1,1$  - ameliorare clinică importantă;
  - delta ASDAS  $\geq 2$  - ameliorare clinică majoră;
  - delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă.
2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

#### **Continuarea tratamentului**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului anti TNF $\alpha$ .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

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

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

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

### **III. Prescriptori**

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

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

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

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

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

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

## DCI: SUNITINIBUM

### I. Indicații:

1. Carcinomul renal (RCC) avansat și/sau metastatic
2. Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței

### II. Tratament

#### ***Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament***

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni
- Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- Doza minimă = 25 mg
- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală
- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)
- Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă
- Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic

### III. Criterii de excludere din tratament:

- a. **Reacții adverse:** apariția toxicităților inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 – 2006
- b. **Co-morbidități:**
  - i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
  - ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum
    1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
    2. bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
    3. insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
    4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
    5. embolism pulmonar
  - iii. Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C

#### **IV. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant)**

- Hipertensiune arterială severă  
Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii.
- Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C
- Manifestări clinice de ICC
- Frație de ejeție cu 20% sub valoarea de la inițierea tratamentului și fără dovezi clinice de ICC\*
- Microangiopatie trombotică
- Pancreatita
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore  
Conform RCP, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.
- Edem angioneurotic determinat de hipersensibilitate
- Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală -impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant
- Fasceită necrozantă
- Hipoglicemie (se recomandă întreruperea temporară a sunitinibului)-

\* Se recomandă întreruperea dozei de sunitinib și/sau reducerea dozei administrate dacă fracția de ejeție scade cu 20% din valoarea de la inițierea tratamentului și nu sunt dovezi clinice de ICC\*

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

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii
- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic și ori de câte ori se consideră necesar (în funcție de toxicitatea constatată)
- Glicemia se monitorizează regulat la pacienții diabetici
- Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu anticoagulate (de exemplu warfarina, acenocumarol) trebuie evaluați periodic prin hemoleucogramă completă (trombocite), factori ai coagulării (TP/INR) și examen fizic

- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVs)
- Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic
- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

## **VI.     *Prescriptori***

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

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

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

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

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

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

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic ;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

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

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

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);

- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

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

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

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

Note:

1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.
2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.
3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.

---

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

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

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

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

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

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Evaluarea activității bolii**

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

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;

- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;

- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

-  $\text{DAS28} \leq 2,6$  = remisiune;

-  $\text{DAS28} > 2,6$  și  $\leq 3,2$  = activitate scăzută a bolii (LDA);

-  $\text{DAS28} > 3,2$  și  $< 5,1$  = activitate moderată a bolii (MDA);

-  $\text{DAS28} \geq 5,1$  = activitate ridicată a bolii (HDA).

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

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

| nivel DAS atins | scăderea DAS28 |         |       |
|-----------------|----------------|---------|-------|
|                 | > 1,2          | 0,6-1,2 | < 0,6 |
| DAS28 < 3,2     | răspuns bun    | răspuns | fără  |

|                                  |                 |                 |              |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
|                                  |                 | moderat         | răspuns      |
| $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |
| $\text{DAS28} > 5,1$             | răspuns moderat | fără răspuns    | fără răspuns |

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

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

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

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

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

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

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

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

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);  
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
- și 2 din următoarele 3 criterii:
  - redoare matinală peste 60 de minute;
  - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
  - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

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

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

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

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

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

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays):

QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

## 2. Hepatitele virale

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

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

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

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

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

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

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

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumabum) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de Tocilizumab. De menționat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: adalimumabum, certolizumabum, etanerceptum original sau biosimilar.

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

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

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

#### **Continuarea tratamentului:**

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

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

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

- abatacept;
- rituximab;
- tocilizumab.

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

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

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

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

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

3. Etanerceptum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat

cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

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

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

B. Clasa blocaților co-stimulării limfocitelor T - abataceptum: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regula asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocați ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumabum: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

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

- 85-90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91-94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

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

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

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

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

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

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprolaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- abataceptum: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumabum: 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumabum: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4

săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

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

- golimumabum: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.

- rituximabum: 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumabum: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

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

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

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab, tocilizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

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

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

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

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

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

2. criterii particulare:

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

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

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

### **III. Prescriptori**

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

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

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

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/ remisiune stringentă;

- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

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

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

## **DCI: PEMETREXEDUM**

### **I. Definiția afecțiunii:** Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu saruri de platina (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

### **II. Stadializarea afecțiunii:** mezoteliom pleural malign nerezecabil

### **III. Criterii de includere:**

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

### **IV. Tratament și mod de administrare**

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + sare de platina (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza de saruri de platina se va administra conform rcp-ului produsului utilizat.

Premedicația necesară – conform RCP

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

### **V. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

## **VI. Monitorizarea tratamentului:**

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.

- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.

- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin aminotransferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

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

Ajustari ale dozei – conform RCP

## **VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală**

### **I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.**

PEMETREXED în asociere cu saruri de platina este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

## **II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat sau metastatic**

### **III. Criterii de includere:**

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos
- la care s-a administrat/sau nu anterior chimioterapie în funcție de linia terapeutică în care se administrează (linia I/II de tratament)
- Ca tratament de întreținere la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție
- vârsta > 18 ani

### **IV. Tratament și mod de administrare**

#### **A. tratament de primă linie/linia II-a**

Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin/carboplatin

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

#### **B. monoterapie**

Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/m<sup>2</sup> (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed atât în prima linie cât și în monoterapie în linia II-a și întreținere trebuie să li se administreze și suplimentare vitaminică. Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Pacienților trebuie, de asemenea, să li se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta.

Următoarele injecții de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

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

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

- pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nehematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor
- neurotoxicitate de grad 3 sau 4.
- progresie a bolii

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

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) și numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie  $\geq 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele trebuie să fie  $\geq 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie  $\geq 45$  ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) și alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie  $\leq 3$  ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT și ALAT  $\leq 5$  ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

#### **VII. Prescriptori:** medici specialiști în Oncologie Medicală.

## DCI: TRIPTORELINUM

### A. PUBERTATE PRECOCE

**Pubertatea precocă** se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precocă a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precocă a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precocă se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precocă, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab. 1995, Kauli și colab., 1997).

**Pubertatea precocă adevărată** se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precocă adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precocă adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precocă adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precocă adevărate idiopatice, dar și pubertății precocă adevărate secundare pseudopubertății precocă din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează și pubertății precocă datorate hamatomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precocă determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precocă persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin**

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

#### **1. Criterii clinice:**

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă  $\leq 12$  ani și talia adultă predictată  $< 2$  DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;
- accelerarea vitezei de creștere ( $> 6$  cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

#### **2. Criterii paraclinice:**

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$  mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil  $\geq 70 \pm 10$  pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană  $\geq 1,8$  ml și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian  $\geq 1,9$  ml și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH  $\geq 1$  mUI/ml** și/sau **estradiol  $\geq 30$  pg/ml\*** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (\* o valoare a estradiolului  $\geq 30$  pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemenea se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):**

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

**3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:**

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

**II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN LA PACIENȚII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

**A. Criterii clinice:**

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

#### B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la teste de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

### III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

### IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitară cu paturi** numit mai jos **medic evaluator**.

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

La interval de 6 luni

#### 2. Criterii de eficacitate terapeutică

##### A. Criterii de control terapeutic optim:

—  
|?| Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de

|\_| creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

—

|?| Încetinirea procesului de maturizare osoasă  
|\_|

|?| LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite  
prepubertare  
|\_|

|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană  
|\_|

|?| Îmbunătățirea prognosticului de creștere  
|\_|

#### **B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:**

|?| Simptomatologie și semne clinice controlate  
|\_|

|?| LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori  
prepubertare  
|\_|

|?| Aspect involuat la ecografia utero-ovariană  
|\_|

|?| Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil  
|\_|

#### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):**

|?| Simptomatologie evolutivă  
|\_|

|?| Avansarea vârstei osoase  
|\_|

|?| Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite  
pubertare  
|\_|

|?| Prognostic de creștere nefavorabil  
|\_|

#### **4. Procedura de monitorizare a terapiei:**

a) Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b) După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.”

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament** se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU TRIPTORELIN AL PACIENȚILOR CU PUBERTATE PRECOCE (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

#### **Prescriptori**

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

#### **B. ENDOMETRIOZA**

**Endometrioza** se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

Stadiul I - Endometrioza minoră  
Stadiul II - Endometrioza ușoară  
Stadiul III - Endometrioza moderată  
Stadiul IV - Endometrioza severă

**Tratamentul medical** al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

## **I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină**

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nici o legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri alte membrilor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic.

## **II. Schema de tratament cu triptorelină**

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid

(efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

## **C. CANCER DE PROSTATĂ**

### **Indicație:**

**Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).**

### **I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:**

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament:

- Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților în tratament cu triptorelină:

- buletin histopatologic
- examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)
- PSA
- Hemoleucogramă
- Biochimie: ALAT, ASAT, fosfatază alcalină, uree, creatinină, glicemie.

### **II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;
- scăderea PSA-ului și Testosteronului la nivelul de castrare ( $T < 5 \text{ ng/ml}$ );
- examene imagistice de reevaluare;
- hemoleucograma;
- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinină, glicemie.

### **III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostată în tratamentul cu triptorelin**

Terapia cu triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).
- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelină**

- Reacții adverse grave;
- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

### **V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

### **VI. Reacții adverse în cancerul de prostată**

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau paretezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1 - 2 săptămâni.

În timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatică de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți analogi de GNRH.

## **VII. Supradozaj**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali și aparatului reproducător. În cazul supradozajului este necesar tratament simptomatic.

**VIII. Medici prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie - radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie - radioterapie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## DCI INTERFERONUM ALFA 2A

### A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia cu celule păroase

### I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Leucemia cu celule paroase.

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

#### - Tratament inițial.

- o **3 milioane U.I. zilnic**, administrate **subcutanat**, timp de **16 - 24 săptămâni**.
- o În cazul apariției **intoleranței**, fie **se reduce doza zilnică** la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și **frecvența administrării**. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

#### - Tratament de întreținere.

- o **3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.**
- o În caz de **intoleranță**, se va **reduce doza** la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

#### - Durata tratamentului.

- o Tratamentul trebuie efectuat aproximativ **șase luni**, după care medicul va **aprecia** dacă pacientul a **răspuns** favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
- o Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.
- o Durata optimă de tratament cu Roferon-A, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

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

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

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

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

#### V. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

#### B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Leucemia mieloidă cronică

I. **STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Roferon a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

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

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

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

- **Schema de tratament.**

- o La pacienți cu vârsta de **18 ani sau mai mult**, Roferon-A se injectează **subcutanat 8-12 săptămâni**, după următoarea schemă:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

- **Durata tratamentului.**

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

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

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete** atât la **începutul, cât și în cursul terapiei** cu Roferon.
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al

granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

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

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

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

**RELUARE TRATAMENT** (condiții) –NA

## VI. PRESCRIPTORI:

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

## C. DEFINIȚIA AFECȚIUNI

- Limfom cutanat cu celule T

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

- Limfom cutanat cu celule T

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

### - Tratament inițial.

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

### - Tratament de întreținere.

- o Roferon-A se administrează **de trei ori pe săptămână**, în doza maximă tolerată de pacient, **fără a depăși 18 milioane U.I.**

### - Durata tratamentului.

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

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

- Este necesară efectuarea de **examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei** cu Roferon.
- O **atenție deosebită** trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienții cu **depresie medulară severă**, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al

- granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată **supravegherea periodică neuropsihiatrică** a pacienților.
  - Tratamentul cu Roferon-A produce rareori **hiperglicemie** și se va controla periodic **glicemia**. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară **reevaluarea tratamentului antidiabetic**.

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

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

**RELUARE TRATAMENT** (condiții) –NA

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

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

#### **D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Limfom non-Hodgkinian folicular

#### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

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

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

- Limfomul non-Hodgkin folicular.

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

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

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

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

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

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

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

## **VI.PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, hematolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.

## **CI: ATOMOXETINUM**

### **I. Indicație**

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (Attention deficit/Hyperactivity Disorder = ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, la adolescenți și la adulți.

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune

### **III. Criterii de includere**

**1. Copii peste 6 ani și adolescenți:** istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

**2. Adulți:** istoric documentat din copilărie și adolescență, continuitate în evoluția bolii și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența continuă a simptomelor specifice până la vârsta adultă, afectarea semnificativă a funcționării globale și răspuns la tratamentul specific afecțiunii în antecedente. Reapariția simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

### **IV. Tratament**

#### **1. Dozare**

a) La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile

Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi

Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

b) La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile

Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi

Doză maximă: 100 mg/zi

## **2. Durată**

a) La copii și adolescenți: 3 - 24 luni

b) La adulți: 6 - 24 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării de către medicul de specialitate a raportului risc-beneficiu.

## **V. Evaluare**

a) La copii peste 6 ani și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare specifice și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz

b) La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare specifice

## **VI. Monitorizare**

a) La copii și adolescenți:

Risc suicidar, dezvoltare somatică și psihică, examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate, interacțiuni medicamentoase

b) La adulți:

Examen neurologic, examen oftalmologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, interacțiuni medicamentoase

## **VII. Criterii de excludere**

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

## **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți. Tratatamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu atomoxetinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei și/sau înlocuirea preparatului. Decizia de întrerupere a terapiei și/sau înlocuirea preparatului va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

## **DCI: METHYLFENIDATUM**

### **I. Definiția afecțiunii**

Tulburările hiperkinetice și de deficit atențional sunt un sindrom distinct de tulburări psihice cu debut înainte de 5 ani, cu durată îndelungată, ce afectează predominant sexul masculin. Afectarea atenției și hiperactivitatea sunt excesive pentru vârstă. Afectarea atenției include dificultăți de concentrare, dispersia atenției, întreruperea prematură a activităților și trecerea către altele. Se împletește cu hiperactivitatea, mișcarea excesivă, incapacitatea de control în situații structurate, dezinhibiție, impulsivitate, dificultăți școlare.

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Debut timpuriu cu evoluție relativ constantă de-a lungul copilăriei, o oarecare tendință de diminuare a hiperactivității după adolescență cu menținerea frecventă a tulburărilor de atenție în perioada de adult. Se pot adăuga tulburarea de opoziție, tulburări de adaptare școlară, tulburări de conduită.

### **III. Criterii de includere**

Criterii ICD-10, chestionare psihologice.

### **IV. Tratament**

**Indicație:** copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri.

**Perioada de tratament** este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită în doze de 1,5 - 2 mg/kg/zi. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.”

### **V. Monitorizarea tratamentului**

Parametrii care se evaluează:

Starea clinică;

Eficiență terapeutică;  
Evoluția stării somatice.

#### **VI. Criterii de excludere:**

Non-respondență la preparat;  
Intoleranța la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse);  
Non-complianță terapeutică;

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetina. Schimbarea preparatului va fi efectuată de medical curant care dispensarizează pacientul în funcție de răspunsul la tratament, reacții adverse.

#### **VII. Reluarea tratamentului**

Medicamentul se reia după perioade de pauză terapeutică, în situații de agravarea simptomatologiei, la accentuarea dificultăților de adaptare socială.

#### **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile psihiatrie, psihiatrie pediatrică/neuropsihiatrie infantilă.

Medicii din specialitățile neurologie și neurologie pediatrică pentru formele simptomatice a ADHD cu comorbidități neurologice evidente, pentru o perioadă de 3 luni, după care, pentru evitarea comorbidităților psihiatrice este necesară reevaluarea diagnosticului și tratamentului în colaborare cu un medic din specialitățile psihiatrie sau psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică.

Tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu metilfenidat sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei și/sau înlocuirea preparatului. Decizia de întrerupere a terapiei și/sau înlocuirea preparatului va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

## DCI: DEFERASIROXUM

### I.DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
  - o beta-talasemia majoră și intermedia
  - o sindroame mielodisplazice
  - o aplazie medulară
  - o alte anemii
  - o boli hemato-oncologice politransfuzate
  - o transplant medular
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

### II.CRITERII DE INCLUDERE:

- vârsta **peste 5 ani**
- pacienți cu **beta-talasemie majoră** cu **transfuzii de sânge frecvente** ( $\geq 7$  ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună);
- când terapia cu **Deferoxamină** este **contraindicată sau** este considerată **inadecvată** la următoarele grupe de pacienți:
  - o pacienți cu alte anemii;
  - o pacienți cu vârste între 2 și 5 ani;
  - o pacienți cu beta-talasemie majoră și cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puțin frecvente ( $< 7$  ml masă eritrocitară/Kgc și pe lună).

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

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau feritinemie în jur de 1000  $\mu\text{g/l}$ ;
- **doza inițială** de **20 mg/Kgc/zi**;
- **dacă preexistă supraîncărcare** cu fier doza recomandată este de **30 mg/Kgc/zi**;
- la valori ale **feritinei serice sub 1000  $\mu\text{g/l}$**  încărcarea cu fier este controlată cu o doză de **10-15 mg/Kgc/zi**;

- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

#### **IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

| Test                                        | Frecvență                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feritinemie                                 | lunar                                                                                                                                                        |
| Creatinemie                                 | - de două ori înainte de începerea tratamentului<br><br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Clearence al creatininei                    | - înainte de începerea tratamentului;<br><br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea            |
| Concentrații plasmatice ale transaminazelor | lunar                                                                                                                                                        |
| Proteinurie                                 | lunar                                                                                                                                                        |
| Indicatori ai funcției tubulare             | după cum este necesar                                                                                                                                        |

|                                   |                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Testare auditivă și oftalmologică | și înainte de începerea tratamentului și apoi anual |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|

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

- **Reacții adverse:**
  - o creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale **transaminazelor** hepatice;
  - o creșteri ale valorilor **creatinemiei** (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
  - o modificări semnificative ale rezultatelor **testelor auditive și oftalmologice**;
  - o **reacții grave de hipersensibilitate** (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
  - o **insuficiența renală** sau disfuncții renale semnificative;
  - o **insuficiență hepatică severă**;
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;
- **sarcina.**

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

- medicul hematolog