

DCI PALIVIZUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM

Infecțiile cu virus respirator sincițial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni. De asemenea, infecțiile cu VRS - bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi și dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamice (cu impact asupra funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficiență. Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sincițial determină frecvent infecții nosocomiale virale în secțiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

I. Indicații și criterii de includere

Infecția cu VRS este o infecție sezonieră, cu incidență maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să țină cont de această sezonabilitate precum și de recomandarea de administrare a primei doze înainte începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie-martie (un număr maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situațiile în care este raportată și comunicată de către Ministerul Sănătății, la nivel național, o schimbare de sezonabilitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS
2. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni
3. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamice:
 - boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică

- boli cardiace congenitale cianogene
- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare)
- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară
- boli cardiace congenitale asociate cu patologii pulmonară congenitală
- malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).

4. copiii cu vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită
- boli neuromusculare congenitale
- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare
- fibroză chistică.

I. Contraindicații

- reacție anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab
- reacție anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile
- reacție anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizați.

II. Precauții

- Palivizumab se va administra cu prudență pacienților cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.
- Afecțiunile febrile ușoare precum infecțiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.
- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecții acute moderate sau severe sau afecțiuni febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare
- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecției cu VRS precum unele din testele antigenice

III. Administrarea palivizumab

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinților privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacții adverse dar și măsurile de precauție care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecțiilor cu VRS
- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea și transportul medicamentului (la 2-8°C, fără congelare)
- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg și respectiv ml se calculează astfel:
 - Doza de administrat în mg = Greutatea în kg X 15 mg
 - Doza de administrat în ml = Greutatea în kg X 0,15 (concentrația flacoanelor fiind de 100 mg / ml)
- se administrează maxim 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25-30 de zile) pe durata sezonului VRS
- prima doză ar trebui administrată înainte începerii sezonului VRS
- administrarea se face strict intramuscular
- dacă doza totală de administrat depășește 1 ml aceasta trebuie divizată și administrată în 2 injecții

- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranță, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgență a reacțiilor anafilactice
- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:
 - **Pentru prematurii născuți în timpul sezonului de infecții VRS (lunile octombrie – martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare și în funcție de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permitând obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS; În absența administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital și se va administra cât mai rapid posibil;
 - **Pentru prematurii născuți în afara sezonului de infecții VRS (lunile aprilie – septembrie)** tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcție de luna nașterii copilului, se va administra fie înaintea începerii sezonului VRS (luna septembrie) fie la debutul sezonului VRS (luna octombrie)
- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab și care sunt spitalizați pentru infecții cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon

În cazul copiilor cu malformații cardice care suferă intervenții chirurgicale cardio-vasculare sau by-pass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabiliți, pentru a asigura concentrații plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 săptămâni copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon.

IV. Monitorizare

- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigații de laborator.
- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacții sau efecte adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

V. Reacții adverse

Orice reacție adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislației în vigoare.

Reacțiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult față de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt febra, durerea la locul injectiei și erupții cutanate. Au fost însă raportate și reacții alergice precum și reacții de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, și creșteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcționale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitație, somnolență, eczemă.

VI. Prescriptori

a) Recomandarea imunoprofilaxiei cu palivizumab se face de catre medicii din specialitatile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardio-vasculară pediatrică, boli infecțioase pediatrie, neurologie pediatrica, în funcție de patologia asociata (conform pct 1-4 de la cap I)

b) Tratatamentul se initiaza, prin emiterea primei prescriptii medicale:

b.1) la externarea din spital, de catre medicul de specialitate din sectia care externeaza pacientul, in baza recomandarii prevazuta la pct.a) si mentionata in foaia de observatie

Sau

b.2) in ambulator, de medicii din specialitatile mentionate la pct. a) , urmare a consultatiei proprii sau a scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, in care este specificata in clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

Sau

b.3) de catre medicul de familie in baza scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, in care se este specificata in clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

c) Tratatamentul se continua in ambulator, pe durata sezonului VRS, dar nu mai mult de 5 administrari/sezon de catre medicii din specialitatile mentionate la pct.a) sau de catre medicul de familie in dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI TERIPARATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situații:

1. Pacienții cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică - (vezi și Protocol terapeutic corespunzător – Osteoporoza). Aceștia prezintă cel puțin una din următoarele:
 - fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
 - fracturi multiple osteoporotice
 - fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament antiabsorbant antiosteoporotic
 - fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
 - scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)
 - probabilitate **foarte mare** de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

2. Pacienții cu **risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiabsorbant.
 - 2.1. Riscul crescut de fractură se definește conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică (vezi și Protocol terapeutic corespunzător – Osteoporoza) la pacienții care au oricare din următoarele:
 - fractură de fragilitate în antecedente
 - scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
 - scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate **mare** de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)
 - 2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiabsorbant este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA* ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC –least significant changes – modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

*) examenul DXA trebuie efectuat la același aparat, la interval de un an.

3. Pacienții **cu risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbktiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse. Pentru definiția riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

Anexa 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (risc calculat pentru <i>fractura majoră osteoporotică</i> este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (risc calculat pentru <i>fractura majoră osteoporotică</i> este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)
50-54	5,8	7
55-60	7,1	8,5
60-64	8,7	10,5
65-69	10	12
70-74	12	14,4
75-79	13	15,6
80-84	14	16,8
peste 85	12	14,4

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
 - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
 - pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA* (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.
3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei nejustificate medical)
4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
 - copii și adolescenți (cu vârstă sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
 - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
 - sarcina și alăptarea;
 - hipercalcemie preexistentă;

- hiperparatiroidismul;
- insuficiență renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori :

Inițierea și continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălzări aluneoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

5. Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica – pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):
 - fosfatază alcalină;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D;
 - TSH, fT4;
 - osteocalcina și cross-laps.

6. Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

NOTA:

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.
- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:
 - identifică criterii de excludere;
 - au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
 - în caz de necompliance a tratamentului.”