DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ*)

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12 cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

I. Indicaţii terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.

II. Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstiţială uzuală probabilă dacă în urma discuţiei în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluţie spre agravare a parametrilor funcţionali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

III. Criterii de includere, în tratamentul cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

   1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
   2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
   3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
   4. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b)

c) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică uşoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
5. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

IV. Criterii de excludere, tratament cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia
2. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.
3. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi
2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.
3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicaţiei antifibrotice se va face ţinând seama de forma de boală, criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la iniţierea tratamentului. Zilele 1 - 7: o capsulă/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obţine şi prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacţiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema iniţială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări. Medicul pneumolog curant este obligat să raporteze către ANMDM reacțiile adverse clinic semnificative.

Monitorizarea tratamentului

Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în primul an din următoarele:

- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)
- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)

Monitorizarea tratamentului după 1 an este particularizată în funcție de caracteristicile pacientului (severitate, boli asociate, grad de dependență), fiind cel puțin anuală, ideal similară cu cea din primul an.

Oprirea tratamentului cu medicaţie antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei,
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul unui efect considerat insuficient.

Contraindicaţii și Precauții:

a) Contraindicaţii utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauţii utilizare nintedanibum:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung
- Tratamentul cu Nintedanib se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.

b) Contraindicaţii utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi
- Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant şi poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalităţi de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.

Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant.

Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică
   - Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
   - Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)
   - Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural
   - Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă
   - Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal
   - Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune
   - Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)
   - Predominanţa subpleurală şi bazală
   - Opacităţi de tip reticular de mică amploare
   - Opacităţi de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
   - Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic
   - Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere
   - Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)
   - Predominanţa leziunilor de tip "geam mat"
   - Micronoduli centorolobulari sau profunzi

- Opacităţi de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică :
   - aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală
   - distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
   - prezenţa de focare fibroblastice
   - absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:
   - aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic

     ŞI
   - absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

     SAU
   - aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată
   - fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze
   - unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ:
   - Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
   - Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).”