”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 359 cod (L04AA43-SHUa): DCI RAVULIZUMABUM

Introducere

Sindroamele de *microangiopatie trombotică* (*MAT*) reunesc un spectru larg de afecțiuni cu manifestări clinice și histologice comune. Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ[3]. Deși afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60-70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine[4]. Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal) (**Tabel 1**).

Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului[5]

Proteina afectată	Frecvența (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009
Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46) pot obține remisiune clinică spontană și prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală[4]. Mortalitatea pacienților cu SHUa este de aproximativ 2-4% în rândul populației adulte și de 8-14% în rândul populației pediatrice.

Utilizarea inhibitorilor de complement a îmbunătățit semnificativ evoluția pacienților cu SHUa și astfel au devenit terapii standard pentru managementul acestor pacienți. Eculizumabul și ravulizumabul sunt aprobate de FDA (Food and Drug Administration) pentru tratamentul SHUa din 2011, respectiv din 2019. Eficiența și profilul de siguranță al eculizumabului au fost demonstrate în studii clinice atât la pacienți adulți, cât și la pacienți pediatrici cu SHUa. Însă, administrarea eculizumabului la intervale de 2 săptămâni a condus la necesitatea utilizării unui medicament cu frecvență de administrare mai redusă și cu eficiență și tolerabilitate similare. Ravulizumabul, un inhibitor de complement de nouă generație, a fost conceput prin modificarea structurală a eculizumabului la nivelul a 4 aminoacizi, ceea ce a permis reciclarea medicamentului la nivelul compartimentului vascular și creșterea timpului său de înjumătățire de 4 ori față de eculizumab. Astfel, ravulizumabul a dobândit avantajul reducerii frecvențelor de administrare.

Eficacitatea și tolerabilitatea Ravulizumabului a fost evaluată în 2 studii clinice, unul adresat populației adulte și unul populației pediatrice. Studiul efectuat pe populația adultă a fost un studiu clinic de fază 3, multicentric, cu un singur braț terapeutic ce a inclus 56 de pacienți cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului. Perioada inițială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 4.5 ani. La inițierea tratamentului 93% dintre pacienți aveau afectare extrarenală, 71.4% se aflau în stadiul 5 al bolii cronice de rinichi, 51.8% erau in dializă și 14% aveau istoric de transplant renal. Tratamentul cu ravulizumab a determinat inhibarea imediată, completă și susținută a C5 la toți pacienții. Răspunsul complet al MAT în perioada inițială de tratament a fost de 53.6% și a crescut la 60.7% în perioada de extensie a studiului. Acest răspuns a fost obținut într-o perioadă mediană de timp de 86 de zile (7- 169).

Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului și scăderea valorii serice a creatininei cu ≥ 25% au fost observată la 83.9%, 76.8% și respectiv 58.9% dintre pacienți. Îmbunătățirea ratei de filtrare glomerulară (categoriei BCR) a fost observată la 68.1% dintre pacienți, iar 58.6% dintre pacienții aflați pe dializă la începerea tratamentului nu au mai necesitat această procedură după 183 de tratament cu ravulizumab. În ceea ce privește profilul de siguranță, nu au fost raportate reacții adverse neașteptate. Toți pacienții au experimentat cel puțin o reacție adversă, 34.5% reacții adverse asociate tratamentului și 51.7% reacții adverse importante. Nu a fost raportată nicio infecție meningococică, iar rata de deces observată a fost de 6.9%[8]. Studiul efectuat pe populația pediatrică a fost un studiu clinic de fază 3 ,multicentric, cu un singur braț terapeutic ce a inclus 18 pacienți cu vârsta <18 ani, care nu au primit anterior tratament cu inhibitori ai complementului. Perioada inițială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 50 de săptămâni.

La inițierea tratamentului 72.2% dintre pacienți aveau afectare extrarenală, 38.9% aveau necesar de terapie intensivă, iar rata de filtrare glomerulară era 22 ml/min/1.73m^2. După 26 de săptămâni de tratament răspunsul complet privind MAT a fost observat la 77.8% dintre pacienți, iar după 50 de săptămâni 94.4%. Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului și scăderea valorii serice a creatininei cu ≥ 25% au fost observate la 94.4%, 88.9% și respectiv 83.3% dintre pacienți. A fost observată o îmbunătățire semnificativă a ratei de

filtrare glomerulară la 26 de săptămâni (80 ml/min/1.73m^2) și 50 de săptămâni (94 ml/min/1.73m^2). Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate, decese sau infecții meningococice[9].

I. Indicația terapeutică

Ravulizumab este indicat în tratamentul pacienților cu diagnostic de SHUa, cu greutate corporală ≥10 kg, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la acesta.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

- Pacienți cu microangiopatie trombotică (MAT) mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

– Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat faptul că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
– Trombocitopenie
– Afectare de organ
  - Rinichi: injurie acută a rinichiului, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
  - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară[3] (asocierea nu este obligatorie).
– Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
  - Dozarea activității proteazei ADAMTS13
  - Excluderea cauzelor infecțioase (SHU secundar infecției cu E. Coli entero-patogen: SHU-STEC), medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor.
– Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**).
  - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
  - Teste funcționale (CH50 și AP50)
  - Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
  - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
  - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).

- Pacienți care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la acesta.

Inițierea tratamentului cu Ravulizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatele acestor teste (cu excepția C3 și C4, multe sunt greu accesibile, cu rezultat disponibil după perioade lungi de timp).

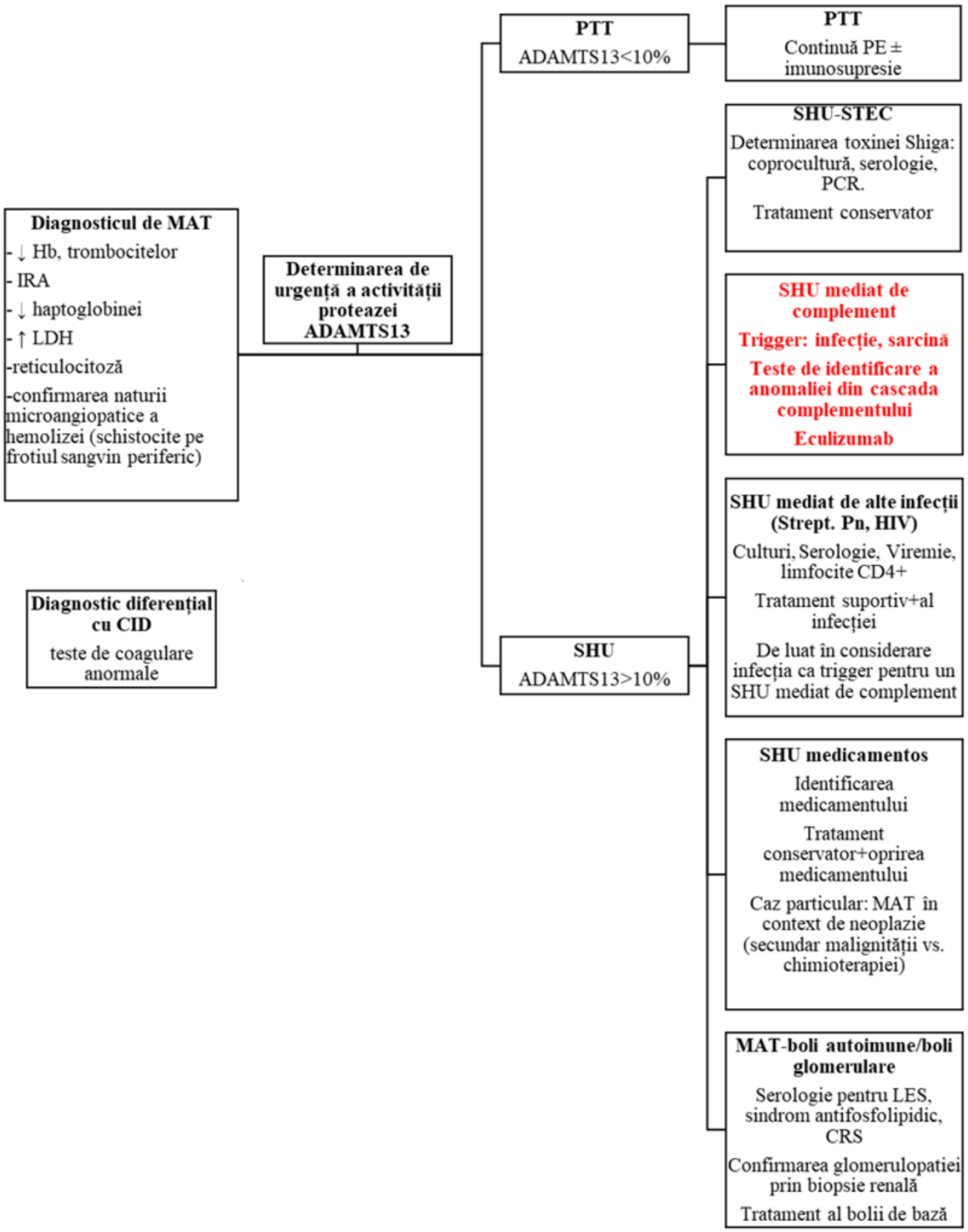


Figura 1. Algoritmul de diagnostic și mangement al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al*[3] și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxin E.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24-48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de supleere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu inhibitori C5 de tipul ravulizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigație	
Teste funcționale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerol kinaza ε

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016
Abrevieri: MCP, membrane cofactor protein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.

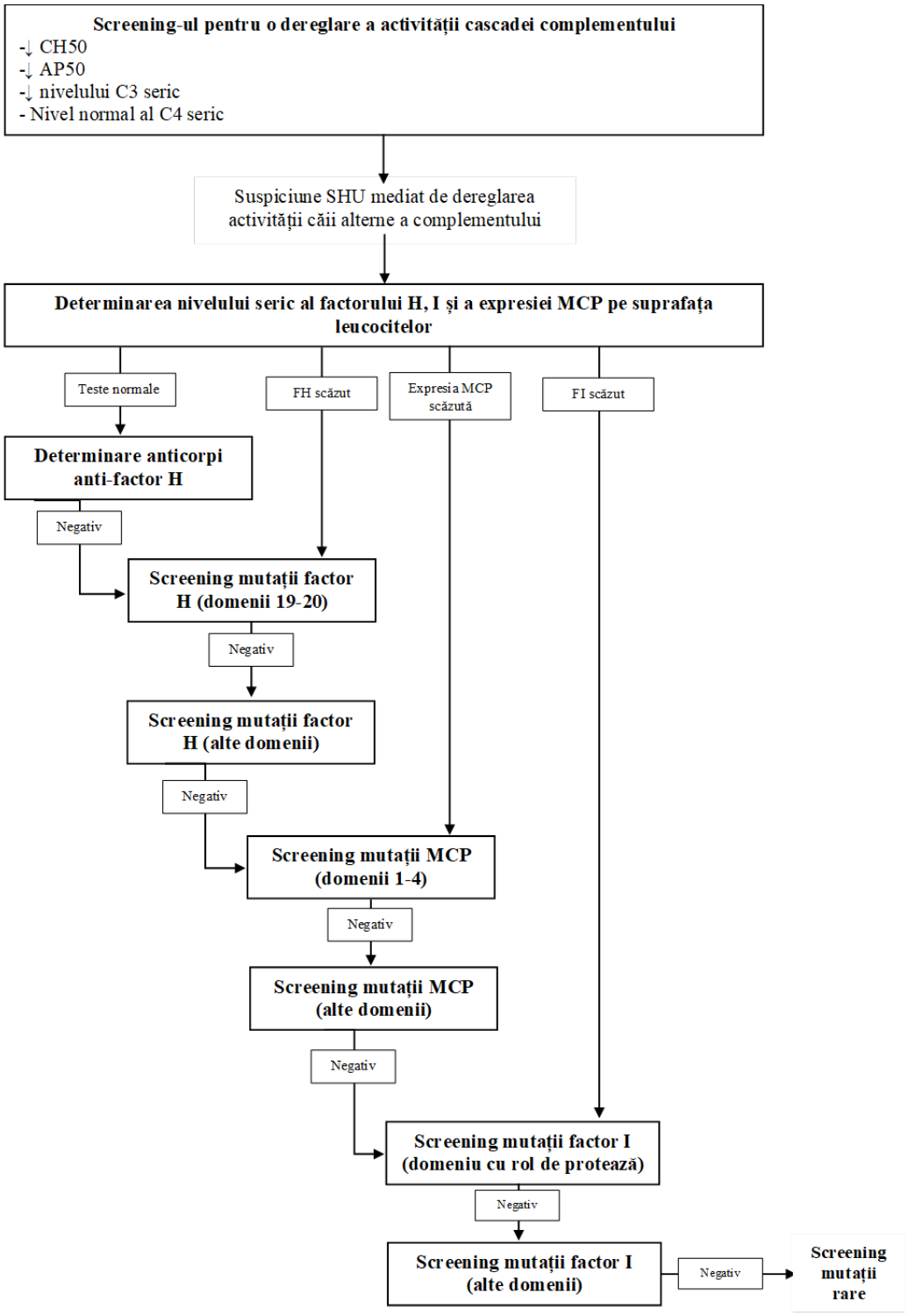


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. *Abrevieri:CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI,*

factor I; MCP, membrane cofactor protein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner & Rector's The Kidney.

2. Criterii de excludere:

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotica secundara (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)

III. Tratament

- ***Obiectivele tratamentului***
- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare

Mecanism de acțiune

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal de tip $IgG_{2/4K}$ care se leagă specific de componenta C5 a cascadei complementului, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) și C5b (subunitatea inițiatoare a complexului de atac membranar) și previne formarea complexului de atac membranar (C5b-9). Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și pentru clearance-ul complexelor imune.

Compoziția cantitativă și calitativă

Formula de ravulizumab este produsă din cultură celulară obținută din ovar de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie cu ADN recombinant. Acesta se regăsește sub formă de concentrat de soluție perfuzabilă, in 2 cantități:

- Flacon de 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 3 ml conține ravulizumab 300 mg (100 mg/ml). După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.
- Flacon de 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Fiecare flacon de 11 ml conține ravulizumab 1100 mg (100 mg/ml). După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.

Forma farmaceutică

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

- Flacoane de 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă. Soluție transparentă, limpede până la ușor gălbuie, cu pH 7,4.

Doze și modalitate de administrare

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrata sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 3.

Ravulizumab sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml trebuie diluat în ser fiziologic 0.9% până la o concentrație finală de 50 mg/ml. În urma diluției, trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 3 și Tabelul 4). Dacă apare un eveniment advers în timpul administrării de ravulizumab, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei medicului. Pacientul trebuie monitorizat timp de o oră după perfuzie.

a. ***Pacienți care nu au primit anterior tratament cu eculizumab***

   Doza de încărcare: doză unică administrată conform statutului de adult sau copil/adolescent și a greutății corporale

   Dozele de menținere: prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare și ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de adult sau copil/adolescent și a greutății corporale

b. ***Pacienți care necesită conversia de pe eculizumab pe ravulizumab***

   Doza de încărcare: doza unică administrată la 2 săptămâni de la ultima perfuzie cu Eculizumab, conform statutului de copil/adolescent și a greutății corporale

   Dozele de menținere: prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare și ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de copil/adolescent și a greutății corporale

NB: La pacienții pediatrici cu greutate ≥ 10 kg dar < 20kg prima doză de menținere se administrează tot la 2 săptămâni după doza de încărcare, însă ulterior dozele de menținere e vor administra la intervale de 4 săptămâni;

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 3. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală ≥cu 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menținere (mg)*	Interval administrare doze menținere (săptămâni)
≥ 40 până la < 60	2400	3000	8
≥ 60 până la < 100	2700	3300	8
≥ 100	3000	3600	8
*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare, iar ulterior următorele doze la interval de 8 săptămâni			

Tabelul 4. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, în funcție de greutate, la copii și adolescenți cu greutate corporală ≥ *10 kg* *și* < 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menținere (mg)*	Interval administrare doze menținere (săptămâni)
≥ 10 până la < 20	600	600	4
≥ 20 până la < 30	900	2100	8
≥ 30 pană la <40kg	1200	2700	8
*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza încărcare, iar ulterior următorele doze la interval de 8 săptămâni			

c. Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de administrare de plasmă, plasmafereză sau imunoglobulină intravenoasă (Ig I.V.)

Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu plasmă, plasmafereză sau Ig I.V. (Tabelul 5).

Tabelul 5. Doza suplimentară de ravulizumab după administrare de plasmă, plasmafereză sau administrare de Ig I.V.

Interval greutate corporală (kg)	Ultima doză (cea mai recentă) (mg)	Doză suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții de administrare de plasmă/plasmafereză (mg)	Doză suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig I.V.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4h după efectuarea fiecărei ședințe de plasmafereză	În decurs de 4h de la terminarea unui ciclu de Ig I.V.

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu ravulizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicația de utilizare a tratamentului cu ravulizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).
- Au fost raportate cazuri de conversie a tratamentului de pe eculizumab pe ravulizumab post-transplant renal, cu evoluție favorabilă

Tabel 6. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală

Riscul de recădere	**Strategia de prevenție**
Risc crescut (50-100%) (**Tabel 1 și 2, Figura 2**)	• Profilaxia cu ravulizumab este indicată

• Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip "*gain-of-function*"	• Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H	• Profilaxia cu ravulizumab este indicată
Risc scăzut • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare	• Fără profilaxie

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Tratamentul cu ravulizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
  - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
  - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru monitorizare

Măsuri adjuvante

<u>Vaccinare anti-meningogocică și antibioprofilaxie</u>

Se recomandă profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu ravulizumab prin vaccinare pentru tulpinile A, B, C, W, Y:

- Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab;
- Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel. Se vor utiliza antibiotice cu activitate anti-meningogocică;
- În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu ravulizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN),microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și Haemophilus Influenzae.

VI. Monitorizarea tratamentului

Tabel 7. Monitorizare

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Inițial
	Examen clinic complet	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schizocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 și C4 seric	Inițial
	Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP	Inițial
	Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50	Inițial
	Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I	Inițial
	Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)	Inițial
	Teste genetice	Inițial
Monitorizarea eficacității terapiei cu ravulizumab	CH50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	AP50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului)	În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schizocite)	Inițial, lunar

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Indicații de întrerupere a tratamentului

Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice:

- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase);
- Comorbidități amenințătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Dacă se decide oprirea medicamentului pacienții trebuie să fie monitorizați atent clinic și paraclinic timp de cel puțin 16 săptămâni pentru elemente sugestive de recădere a bolii.
  - Clinic: afectare neurologică, convulsii, angină, tromboză sau creșterea tensiunii arteriale
  - Paraclinic, prezența concomitentă a cel puțin 2 din următoarele: scăderea numărului de trombocite cu ≥25% din valoarea inițială sau din valoarea maximă atinsă în timpul tratamentului, creșterea creatininei cu ≥25% din valoarea inițială sau valoarea nadir din timpul tratamentului, creșterea LDH-ului cu ≥25% din valoarea inițială sau valoarea nadir din timpul tratamentului.
- Dacă după oprirea tratamentului cu ravulizumab boala recade, se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu ravulizumab sau măsuri suportive pentru tratamentul leziunilor specifice de organ.

Reacții adverse ale tratamentului cu Ravulizumab

Reacțiile adverse asociate administrării de ravulizumab observate în studiile clinice și cele din experiența de după punerea pe piață a medicamentului sunt menționate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Reacții adverse asociate administrării de ravulizumab

	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie, febră, status pseudogripal	Frisoane
Complicații legate de administrare	-	Reacție asociată perfuziei	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-	Urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie	-
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	-	Artralgii, mialgii, spasme musculare	-
Tulburări ale sistemului imun	-	-	Hipersensibilitate, anafilaxie
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Vărsături, dureri abdominale, dispepsie	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	-
Infecții	Infecție a tractului respirator superior	-	Infecție meningococică, infecție gonococică

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie și hemato-oncologie pediatrică **din unitatile sanitare prin care se deruleaza programul.”**