”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM

Introducere

Tulburarea din spectrului neuromielitei optice (TSNMO) este boală autoimună inflamatorie rară și severă a sistemului nervos central (SNC) care a fost identificată ca o entitate clinică distinctă de scleroza multiplă odată cu descoperirea anticorpilor anti aquaporină-4 de tip imunoglobuline G (AQP4-IgG).

În prezent, pentru diagnosticul TSNMO, sunt utilizate Criteriile de diagnostic internaționale bazate pe consens din 2015 (Wingerchuk DM, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89).

Tabel 1. Criterii de diagnostic internaționale bazate pe consens din 2015 pentru TSNMO.

Criteriile de diagnostic pentru TSNMO la adulți
Criterii de diagnostic pentru TSNMO cu AQP4-IgG 1. Cel puțin 1 caracteristică clinică de bază 2. Test pozitiv pentru AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă 3. Excluderea diagnosticelor alternative
Criterii de diagnostic pentru TSNMO fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut al AQP4-IgG 1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază dezvoltate în urma ≥ 1 recurență clinică și care îndeplinesc următoarele cerințe: a. Cel puțina 1 dintre caracteristicile clinice de bază trebuie să fie: nevrită optică, mielită acută cu mielită transversă longitudinală extensiva (MTLE), sau sindrom de area postrema b. Diseminare în spațiu (≥ 2 caracteristici clinice de bază) c. Îndeplinirea, după caz, a cerințelor imagistice prin rezonanță magnetică (IRM) suplimentare 2. Test negativ pentru detectarea AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă, sau testare nedisponibilă
Caracteristici clinice de bază 1. Nevrită optică 2. Mielită acută 3. Sindrom de area postrema: episoade, altfel inexplicabile, de singultus sau grețuri și vărsături 4. Sindrom acut de trunchi cerebral 5. Narcolepsie simptomatică sau sindrom clinic diencefalic acut cu leziuni IRM la nivelul diencefalului tipice pentru TSNMO 6. Sindrom cerebral simptomatic cu leziuni cerebrale tipice pentru TSNMO
Cerințe imagistice prin rezonanță magnetică suplimentare pentru NMOSD fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut pentru AQP4-IgG 1. Nevrită optică acută: cerințe IRM cerebral: a. Aspect normal sau doar leziuni nespecifice la nivelul substanței albe, SAU b. Leziune în hipersemnal T2 la nivelul nervului optic sau leziune captantă de gadolinium în secvența T1 care afectează > 1/2 din lungimea nervului optic sau implică chiasma optică 2. Mielită acută: necesită asocierea unei leziuni IRM intramedulare care se extinde pe ≥ 3 segmente învecinate (MTLE) sau atrofie medulară care afectează ≥ 3 segmente învecinate la pacienți cu istoric sugestiv pentru mielită acută 3. Sindrom de area postrema: necesită asocierea leziunilor la nivelul porțiunii dorsale a bulbului/ area postrema 4. Sindrom acut de trunchi cerebral: necesită asocierea leziunilor periependimale la nivelul trunchiului cerebral.

Fără un tratament adecvat, pacienții cu TSNMO pot dezvolta de-a lungul timpului o dizabilitate semnificativă din cauza recurențelor și a recuperării insuficiente după atacurile severe de boală. În prezent, nu există un tratament curativ cunoscut pentru TSNMO; prin

urmare, principalele obiective ale terapiei sunt tratamentul rapid și eficient al recurențelor acute și prevenirea recurențelor viitoare prin inițierea imunoterapiei de îndată ce se stabilește un diagnostic cert de TSNMO.

Standardul de îngrijire pentru recurențele acute atât în TSNMO cu AQP4-IgG, cât și în TSNMO fără AQP4-IgG, sunt glucocorticoizii în doză mare și terapia de afereză.

Al doilea obiectiv principal al terapiei TSNMO este de a preveni alte recurențe. În TSNMO dizabilitatea rezultă în principal din recuperarea slabă și incompletă după recurențele clinice. TSNMO cu AQP4-IgG are o evoluție cu recurențe în majoritatea cazurilor, pacienții având un risc crescut de a dezvolta noi recurențe în special în anul următor debutului sau a oricărei recurențe ulterioare. Factorii de risc pentru recurențe și dizabilitate în TSNMO cu AQP4-IgG includ vârsta de debut, sexul, etnia, fenotipul atacului de debut și tratamentul.

Deoarece fiecare recurență se poate asocia cu dizabilitate permanentă și poate avea un impact negativ asupra calității vieții, inițierea timpurie a imunoterapiei este crucială pentru a preveni recurențe clinice ulterioare și pentru a evita sechelele neurologice pe termen lung.

I. Indicație terapeutică

Satralizumab-ul este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG).

II. Criterii pentru includere în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.
- Diagnostic de certitudine de TSNMO.
- Pacienți seropozitivi la anticorpii AQP4-IgG.
- Cel puţin o recădere sau un prim episod în ultimele 12 luni.
- EDSS de la 0 la 6,5 inclusiv.
- Test de sarcină negativ în cazul pacientelor de sex feminin.

2. Criterii de excludere

- Lipsa criteriilor de certitudine pentru diagnosticului de TSNMO.
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunosupresoare, infecţie HIV.
- Infecție activă cu virusul hepatitei B.
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian).

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog).
- Alergie la satralizumab, sau oricare dintre excipienți.
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice:
  - Sarcina în evoluție;
  - Alăptarea;
  - Sarcină planificată în viitorul apropiat.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul.
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Vârsta sub 12 ani.

Investigații necesare înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:
- Evaluarea funcției hepatice
- Panel pentru hepatite (Atc. anti HBc, Atc. anti HBs, Ag. HBs, Atc. Anti HCV)
- Hemoleucogramă
- Screening pentru tuberculoză
- Nivelul seric de imunoglobuline, în cazul pacienților care s-au aflat pe alte imunoterapii.

Vaccinuri recomandate înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:
- Vaccinurile vii sau atenuate nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu satralizumab, deoarece siguranța clinică nu a fost stabilită.
- Administrați toate vaccinurile conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu satralizumab pentru vaccinuri vii sau vii atenuate și, cu cel puțin 2 săptămâni înainte în cazul vaccinurilor inactive.

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar..

Doze

Satralizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi orali (CO), azatioprină (AZA) sau micofenolat de mofetil (MMF).

La pacienții adolescenți cu vârsta ≥12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg doza este aceeași ca cea de la pacienții adulți.

Dozele de încărcare

Doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 şi a treia doză în săptămâna 4).

Dozele de întreținere

Doza de întreţinere recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare

patru săptămâni.

Mod de administrare

Satralizumab 120 mg se administrează prin injectare s.c. cu ajutorul unei seringi preumplute (SPU) unidoză. Trebuie administrat întregul conţinut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie, evitându-se administrarea injecţiilor în aluniţe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învineţită, înroşită, indurată sau prezintă imperfecţiuni. Prima injecţie se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătăţii.

Durata tratamentului

Satralizumab este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.
Monitorizarea si decizia de continuare a tratamentului cu satralizumab se va desfășura sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar care a initiat tratamentul.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Omiterea dozei de încărcare:

A doua doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar a treia doză de încărcare şi finală 2 săptămâni mai târziu.

A treia doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreţinere 4 săptămâni mai târziu.

Ultima doză de întreținere a fost administrată la mai puţin de 8 săptămâni- după luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.
Ultima doză de întreținere a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și, apoi la intervale de 4 săptămâni
Ultima doză de întreținere a fost administrate la 12 săptămâni sau după un interval mai lung- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 şi 4, și, apoi la intervale de 4 săptămâni

Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice

În cazul în care creşterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depăşeşte de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei,tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Dacă se înregistrează o creştere a ALT sau ALT de > 5 ori LSVN care nu este asociată cu

nicio creştere a bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat cu o doză de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la intervale de patru săptămâni, în momentul în care valorile ALT şi AST au revenit la normal şi pe baza evaluării riscurilor şi beneficiilor pentru pacient.

Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizaţi şi dacă se observă orice creştere ulterioară a valorilor AST/ALT şi/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creşterea enzimelor hepatice

Ultima doză administrată	**Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului**
La mai puţin de 12 săptămâni	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată la intervale de 4 săptămâni.
La 12 săptămâni sau după un interval mai lung	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată în săptămânile 0*, 2, 4 și, apoi la intervale de 4 săptămâni.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 10^3/µl și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 10^3/µl.

Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite

Dacă numărul trombocitelor scade sub 75 x 10^3/µl, iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este ≥75 x 10^3/µl.

Grupe speciale de pacienți

Copii şi adolescenţi

Dozele pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg, sunt similare cucele utilizate la pacienţii adulţi.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţă renală

Siguranța şi eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienţi cu insuficiență renală.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (histidine, acid aspartic, arginină, poloxamer 188)

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

La pacienţii trataţi cu satralizumab, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării şi diagnosticării la timp a infecţiilor.

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active până când infecţia este controlată.

Vaccinări

Vaccinurile cu virus viu şi viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranţa clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu şi tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare (minim 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab).

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienţi trataţi cu satralizumab.

Vaccinurile inactive ar trebui administrate cu minim 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab.

Enzime hepatice

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creşteri uşoare şi moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creşterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN.

Valorile ALT şi AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ALT sau AST > 5 ori LSVN.

Numărul de neutrofile

După tratamentul cu satralizumab, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile.

Numărul de neutrofile trebuie monitorizat la 4 și la 8 săptămâni după începutul tratamentului și ulterior, după cum este indicația clinică.

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 10^3/µl și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 10^3/µl.

IV. Monitorizarea tratamentului/ criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea taratmentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar unde s-a initiat tratamentul.

Valorile ALT, AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la interval de 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului şi ulterior, după

cum este indicat clinic.

Evaluarea eficacității terapeutice se face prin:

- examen neurologic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);
- evaluarea scorului EDSS o data la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);
- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinic;
- examen IRM cerebral și cervico-dorsal anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.
La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii moleculei (minim 3 luni de la ultima doză administrară).
- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura de întrerupere a tratamentului trebuie iniţiată imediat.
- În cazul în care creşterea ALT sau AST depăşeştede 5 ori LSVN şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei,tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.
- Eșecul tratamentului- are următoarele semne:
    - Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei;
    - Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
    - Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
    - Reacţii adverse severe.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea neurologie si neurologie pediatrică cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar.
Continuarea tratamentului poate fi facuta si de catre medicii din specialitatea neurologie, neurologie pediatrica sau pediatrie din raza administrativ teritoriala a pacientului, in dozele si pe durata mentionata in scrisoarea medicala.”