”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 408, cod (L04AJ01-MGg): DCI ECULIZUMABUM

Considerații generale

Miastenia gravis generalizată este o afecțiune autoimună caracterizată prin slăbiciune musculară fluctuantă, cel mai frecvent (80% – 85% din cazuri) determinată de autoanticorpi anti- receptor de acetilcolină (anti- AChR). Acești autoanticorpi declanșează activarea complementului la nivelul joncțiunii neuromusculare, ducând la formarea complexului de atac membranar (C5b- 9), la lezarea membranei postsinaptice și la scăderea densității receptorilor AChR, cu afectarea consecutivă a transmiterii neuromusculare.

Eculizumabum, un anticorp monoclonal anti- C5, blochează activarea complementului terminal prin captarea C5 si inhibarea generării C5a și a formării C5b- 9, intervenind asupra unui mecanism patogenic esențial în miastenia gravis generalizată anti- AChR pozitivă.

Administrarea Eculizumabum se asociază cu creșterea riscului de infecții meningococice; prin urmare, sunt necesare măsuri obligatorii de prevenție, incluzând vaccinarea adecvată, profilaxia antibiotică atunci când este indicată și informarea/educarea pacientului privind riscurile și semnele de alarmă.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Eculizumabum este indicat pentru tratamentul **adulților** cu **miastenia gravis generalizată, forma refractara,** cu **status pozitiv pentru anticorpi anti-receptori de acetilcolină (AChR)**.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 385 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere

Sunt eligibili pentru inițiere pacienții care îndeplinesc cumulativ următoarele condiții:

- **vârsta ≥18 ani la momentul inițierii,**
- **diagnostic de miastenie gravis generalizată,**
- **clasificare MGFA II–IV,**
- **anticorpi anti-AChR pozitivi documentați**

și medicul curant considera ca pacientul prezinta o **forma refractara de boala**, afandu-se in una din urmatoarele situatii:

- prezintă **afectare clinică persistentă în pofida terapiei standard adecvate** sau
- **este imposibila optimizarea tratamentului** din cauza comorbidităților asociate sau a toxității sau intoleranțelor la tratamentul de fond, fapt care împiedică atingerea dozelor sau utilizarea combinațiilor eficiente.

III. Criterii de excludere

Nu sunt eligibili pentru inițiera tratamentului cu Eculizumabum pacientii:

- cu **miastenie oculară izolată (MGFA I)** si **MGFA V**
- cu **anti-AChR negativi**,
- cu **infecție meningococică netratată**

- la care nu pot fi respectate condițiile obligatorii de prevenție prin vaccinare si/sau profilaxia antibiotica a infecției meningococice.
- care nu au fost **vaccinați împotriva Neisseria meningitidis** cu minim 2 saptamani inaintea initierii terapiei, cu excepția situației în care primesc **profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare** (când inițierea este necesară mai devreme).
- cu **hipersensibilitate** la Eculizumabum, proteine murinice sau excipienți.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutica

Înainte de inițierea Eculizumabum la pacienții cu MGg anti- AChR, se documentează statusul clinic și necesitatea terapeutică, prin examen clinic neurologic și evaluare standardizată (MG- ADL, QMG, clasificare MGFA).

Pentru prevenirea infecțiilor meningococice, vaccinarea acoperind serogrupurile A, C, Y, W135 și B se realizează cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului.

Dacă inițierea tratamentului nu poate fi amânată, se administrează vaccinarea concomitent cu debutul terapiei și se instituie profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie administrat de personal medical, sub supravegherea unui medic cu experiență. Eculizumabum se administrează exclusiv în **perfuzie intravenoasă**; **nu se administrează în bolus.**

La pacienti adulti adulți (≥ 18 ani) schema de administrare constă într-o:

- **perioadă de încărcare** de 4 săptămâni:
  - în primele 4 săptămâni se administrează **900 mg** săptămânal
- urmată de o **perioada de întreținere**:
  - în săptămâna 5 se administrează **1200 mg**;
  - ulterior se administrează **1200 mg la fiecare 14 ± 2 zile**.

Forma de prezentare este de soluție concentrată pentru perfuzie, conținând 300 mg Eculizumabum per flaconul de 30 mL (avand concentratia de 10 mg/mL), care se diluează înainte de administrare pentru a se obține o concentrație de 5 mg / ml a soluției perfuzabile.

Înainte de utilizare flaconul va fi păstrat la frigider (2 – 8 grade Celsius). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumina. Flacoanele de Eculizumabum aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider pentru o singură perioadă, de cel mult 3 zile. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider.

Înainte de administrare, soluția de Eculizumabum trebuie verificată vizual și nu va fi utilizată dacă se constată particule sau modificări de culoare.

Diluarea se realizează conform regulilor de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia. Soluția de Eculizumabum va fi extrasă din flacon cu seringa sterilă. Diluarea se va face în solvent clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă sau dextroză 5% în apă.

Se va dilua la o concentrație de 5 mg / ml. Soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Astfel, volumul final al soluției diluate la 5 mg/ml este de:
- 180 ml pentru dozele de 900 mg
- 240 ml pentru dozele de 1200 mg

Punga de perfuzie se va agita ușor pentru a asigura amestecarea completă a substanței active cu solventul.

Înainte de administrare, soluția de perfuzat trebuie lăsată să ajungă la temperature camerei.

Nu se va amesteca cu alt preparat în afara solvenților menționați mai sus.

Soluția diluată de Eculizumabum se administrează intravenos , în decurs de 25 – 45 minute (35 minute +/- 10 minute) la pacienții adulți, în perfuzie simplă, pe injectomat sau pe pompă de perfuzie.

În timpul adminstrării, nu este necesară protejarea de lumina a soluției diluate de Eculizumabum.

Pacienții trebuie monitorizați timp de o(1) oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrări, rata de perfuzie poate fi scăzută sau se va întrerupe la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două (2) ore la adulți.

Orice cantitate de medicament rămasă neutilizată în flacon și orice material rezidual rezultat în urma tratamentului trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Decizia administrării perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Datele de siguranță disponibile care susțin administrarea perfuziilor la domiciliu sunt limitate. Se recomandă precauții suplimentare în cazul pregătirii administrării perfuziilor la domiciliu, cum ar fi disponibilitatea tratamentului de urgență a reacțiilor la perfuzare sau a anafilaxiei.

Doze suplimentare în situații speciale
S-a demonstrat că schimbul de plasmă (SP), plasmafereza (PF) și imunoglobulina intravenoasă (Ig i.v.) reduc concentrațiile serice de Eculizumabum. În aceste situații este necesară o doză suplimentară de Eculizumabum.
In tabelul urmator sunt listate recomandările referitoare la dozele suplimentare de Eculizumabum în cazul tratamentului concomitent cu SP, PF, TP sau Ig i.v..

Intervenție concomitentă	**Ultima doză Eculizumabum**	**Doză suplimentară**	**Moment**

Intervenție concomitentă	Ultima doză Eculizumabum	Doză suplimentară	Moment
Plasmafereză /schimb plasmă	≥600 mg	600 mg la fiecare sesiune	în 60 min după sesiune
Plasmă proaspăt congelată	≥300 mg	300 mg la fiecare transfuzie	cu 60 min înainte
IVIg	≥900 mg	600 mg per ciclu IVIg	cât mai curând după IVIg

Utilizarea concomitentă a Eculizumabum cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) poate reduce eficacitatea Eculizumabum. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a Eculizumabum.
Utilizarea concomitentă a Eculizumabum cu blocanți ai receptorilor Fc neonatali (FcRn) poate să scadă expunerile sistemice și poate reduce eficacitatea Eculizumabum.
Se recomandă intotdeauna monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a Eculizumabum.

V. Atenționări și precauții speciale

Trasabilitate

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

Infecție meningococică

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Eculizumabum crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup. Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumabum, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumabum depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienților cărora li se inițiază tratamentul cu Eculizumabum la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra tuturor serogrupurilor disponibile, inclusiv A, C, Y, W 135 și B pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați și revaccinați în conformitate cu ghidurile naționale curente privind vaccinările.
Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv MGg refractară, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt exacerbarea MG (MGg refractară). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.
Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Eculizumabum. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor

meningococice la pacienții tratați cu Eculizumabum. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală.

Alte infecții sistemice

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Eculizumabum trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienților, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Reacții la perfuzare

Administrarea Eculizumabum poate determina reacții la perfuzare sau imunogenitate, care pot provoca reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie). În studiile clinice, 1 (0,9%) pacient cu MGg refractară a dezvoltat o reacție la perfuzare, ceea ce a necesitat întreruperea administrării. Administrarea trebuie întreruptă la toți pacienții care prezintă reacții la perfuzare, asigurându-se tratamentul medical adecvat.

Imunogenitate

Au fost detectate răspunsuri imune rare de anticorpi, la pacienții tratați cu Eculizumabum.

Într-un studiu controlat cu placebo în MGg refractară, niciunul (0/62) dintre pacienții tratați cu Eculizumabum nu a prezentat răspuns cu anticorpi antimedicament pe parcursul tratamentului activ cu durata de 26 săptămâni, în timp ce, într-un studiu de extensie în MGg refractară, o proporție de 3/117 (2,6%) au prezentat in general rezultate pozitive pentru AAM la orice vizită după cea de la momentul inițial. Rezultatele pozitive pentru AAM au părut a fi tranzitorii, deoarece titrurile pozitive nu au fost observate la vizitele ulterioare și nu s-au constatat date clinice la acești pacienți care să sugereze un efect cu titruri de AAM pozitive.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu Eculizumabum, se recomandă ca pacienții cu MGg refractară să inițieze imunizările în conformitate cu ghidurile de vaccinare curente. În afară de aceasta, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu minimum 2 săptămâni înainte de tratamentul, cu excepția cazului în care riscul pe care îl comportă întârzierea tratamentului depășește riscul de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienții care inițiază tratamentul la mai puțin de 2 săptămâni după ce le-a fost administrat un vaccin meningococic tetravalent trebuie să primească un tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra tuturor serogrupurilor disponibile, inclusiv A, C, Y, W 135 și B pentru prevenirea serogrupurilor

meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați și revaccinați în conformitate cu ghidurile naționale curente privind vaccinările .
Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv, MGg refractară, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt exacerbarea MG (MGg refractară). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Tratament anticoagulant
Tratamentul cu Eculizumabum nu trebuie să conducă la modificarea tratamentului anticoagulant.

Tratamente imunosupresoare și anticolinesterază
MGg refractară
La scăderea sau întreruperea tratamentelor imunosupresoare sau anticolinesterază, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor de exacerbare a bolii.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea
La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu Eculizumabum.

Sarcina
Nu există studii controlate la femeile gravide tratate cu Eculizumabum. Datele provenite de la un număr limitat de sarcini expuse la Eculizumabum (rezultatele a mai puțin de 300 sarcini) indică faptul că nu există un risc crescut de malformații fetale sau toxicitate feto-neonatală. Cu toate acestea, din cauza absenței unor studii bine controlate, rămân unele incertitudini. Prin urmare, se recomandă o analiză individuală a raportului beneficiu/risc înainte de începerea și în timpul tratamentului cu Eculizumabum la femeile gravide. Dacă un atare tratament este considerat necesar în timpul sarcinii, se recomandă o monitorizare maternă și fetală atentă, conform ghidurilor locale.
Imunoglobulina umană IgG traversează bariera feto-placentară și, astfel, Eculizumabum ar putea determina inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale. De aceea, Eculizumabum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea
Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că Eculizumabum nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza datelor disponibile limitate, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de Eculizumabum la mamă și cu orice reacţii adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de Eculizumabum sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu Eculizumabum cu privire la fertilitate.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului trebuie sa aiba in vedere două dimensiuni:

- eficacitatea clinică/funcțională și
- siguranța (tolerabilitatea tratamentului)

Eficacitatea se urmărește prin evaluări clinice repetate, recomandat:

- **MG-ADL** periodic (initial la 12 saptamani , 26 saptamani , iar ulterior pentru pentru pacienții cu raspuns terapeutic din 6 in 6 luni, sau ori de cate ori este nevoie).
- **MG- QMG** la inițiere și la reevaluări (initial la 12 saptamani , 26 saptamani , iar ulterior pentru pentru pacienții cu raspuns terapeutic din 6 in 6 luni, sau ori de cate ori este nevoie.)

Se va documenta necesarul de tratamente "rescue" (IVIg/PLEX), numărul exacerbărilor, spitalizările, precum și posibilitatea reducerii corticosteroizilor / imunosupresoarelor de fond, cu atenție la riscul de exacerbare.

Se recomandă monitorizare atentă la scăderea/oprirea terapiilor concomitente.

Siguranța include monitorizare pentru reacții la perfuzie (inclusiv hipersensibilitate / anafilaxie), supraveghere clinică pentru depistarea cat mai precoce a eventualelor infecții, verificarea completării vaccinărilor / rapelurilor și menținerea trasabilității (nume medicament și lot).

VII. Criterii de continuare și criterii de întrerupere

Beneficiul terapeutic va fi documentat prin evidențierea unei îmbunătățiri clinic relevante, definită prin cel puțin unul dintre următoarele:

- scăderea scorului MG-ADL cu un prag considerat semnificativ clinic (uzual ≥2 puncte, față de scorul inițial, începând cu evaluarea de la 12 săptămâni);
- scăderea scorului QMG (uzual ≥3 puncte față de scorul inițial, începând cu evaluarea de la 12 săptămâni);
- reducerea necesarului de IVIg/PLEX și a frecvenței exacerbărilor sau a spitalizărilor, în absența unor factori de confuzie majori (de exemplu, doze întârziate sau omise, infecții severe intercurente).

Pentru aceasta afecțiune se ia în considerare raspunsul clinic relevant documentat prin scale si lipsa exacerbarilor, conform parametrilor sus mentionati sau lipsa de raspuns incepand dupa un an.

Etape de evaluare

evaluarea principală la 12 săptămâni: Se recomandă documentarea răspunsului la 12 săptămâni prin MG-ADL (± QMG și/sau MGFA PIS, in centrele in care este implementat).

evaluarea confirmatorie la 26 săptămâni: Pacienții cu răspuns parțial la 12 săptămâni pot continua până la 26 săptămâni dacă există un semnal clinic de eficacitate și un profil de siguranță acceptabil, cu monitorizare și documentare periodică (MG-ADL/QMG ± MGFA PIS).

evaluări ulterioare: pacienții cu raspuns la tratament (care au obținut beneficiu clinic) vor fi evaluați din 6 in 6 luni sau oricand e nevoie.

Utilizarea Eculizumabum în tratamentul MGg refractare a fost studiată numai în contextul administrării de lungă durată. Pacienții care întrerup tratamentul cu Eculizumabum trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de exacerbare a bolii.

Decizie de întrerupere : Dacă la evaluarea principala (12 saptamana de tratament) coroborat si cu evaluarea confirmatorie (26 săptămâni de tratament), nu se constată dovezi ale beneficiului terapeutic se va lua în considerare întreruperea tratamentului.
De asemenea, tratamentul se întrerupe dacă apar contraindicații sau riscuri majore, precum infecție meningococică, reacție severă de hipersensibilitate/anafilaxie, sau dacă lipsa eficacității este documentată in cursul etapelor de reevaluare, conform criteriilor de mai sus și deciziei medicului curant.
În cazul întreruperii tratamentului, pacientul trebuie monitorizat atent pentru semne de agravare care menționează necesitatea unei supravegheri stricte la întrerupere în MGg refractară.

VIII. Prescriptori
Inițierea și monitorizarea se recomandă a fi realizate de către **medici in specialitatea neurologie** din unitățile de specialitate prin care se derulează programul, care au capacitatea de a asigura perfuzarea, monitorizare post-perfuzie și managementul urgențelor legate de hipersensibilitate și infecții severe.
Medicii trebuie să fie familiarizați cu ghidul de prescriere destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Eculizumabum, să obțină acordul informat al acestora și să le pună la dispoziție un Ghid pentru pacient și un Card al pacientului.
Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă febră, cefalee asociată cu febră și/sau rigiditatea cefei sau sensibilitate la lumină, deoarece aceste semne pot indica o infecție meningococică.”