”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 409, cod (L04AJ01-TSNMO): DCI ECULIZUMABUM

Considerații generale

Tulburarea din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) este o boală autoimună inflamatorie rară și severă a sistemului nervos central, caracterizată frecvent prin prezența anticorpilor anti-aquaporină-4 (AQP4-IgG).

Boala are de regulă evoluție recidivantă, iar dizabilitatea se asociază în principal cu recuperarea incompletă după atacurile acute.

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

Eculizumabum este indicat pentru tratarea adulților cu tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienții cu status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4), cu evoluție recidivantă a bolii.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 371 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere

- Vârsta ≥ 18 ani.
- Diagnostic de TSNMO stabilit și documentat de catre medicul neurolog (conform criteriilor utilizate în practica clinică).
- Status pozitiv pentru anticorpi anti - AQP4 (documentat prin buletin de laborator).
- Evoluție recidivantă documentată clinic.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la Eculizumabum, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți.
- Infecție meningococică (Neisseria meningitidis) netratată.
- Nevaccinat recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care pacientul primește profilaxie antibiotică adecvată timp de 2 săptămâni după vaccinare.
- Refuzul pacientului de a accepta/continua tratamentul sau nerespectarea repetată a vizitelor obligatorii de monitorizare.

IV. Tratament

Obiectivele terapiei: prevenirea recăderilor viitoare prin imunoterapie de fond la pacienții eligibili.

Evaluare pre-terapeutica

Înainte de inițierea Eculizumabum la pacienții cu TSNMO sunt necesare:

- Examen neurologic complet și documentarea dizabilității (ex. EDSS) și a istoricului recăderilor.
- Istoric infecțios și status vaccinări; evaluare pentru infecții sistemice active.

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**.

Doze omise
Întrucât schema este la interval fix (14 ± 2 zile) în întreținere, se recomandă ca doza omisă să fie administrată cât mai curând posibil, cu revenirea la intervalul țintă ulterior, fără comprimarea nejustificată a intervalelor; decizia se consemnează în foaia de observație de medicul curant.

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 cee ace privește asepsia. Soluția de Eculizumabum va fi extrasă din falcon cu seringa sterile. 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**
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.
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 TNSMO, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum recidiva TSNMO. 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). Niciun pacient cu TSNMO nu a dezvoltat reacții la perfuzare în urma cărora să fie necesară întreruperea administrării eculiziumab. 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.
În cadrul unui studiu privind TSNMO controlat cu placebo, 2/95 (2,1%) dintre pacienții tratați cu Eculizumabum au prezentat răspuns al anticorpilor anti-medicament după momentul inițial. Ambii pacienți au avut status negativ pentru anticorpii neutralizanți. Probele cu status pozitiv pentru AAM au fost cu titru scăzut și tranzitorii. Nu a existat nicio corelație între apariția anticorpilor și răspunsul clinic sau reacțiile adverse.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu Eculizumabum, se recomandă ca pacienții cu TSNMO 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 .

Tratament anticoagulant

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

Tratamente imunosupresoare

La scăderea sau încetarea tratamentului imunosupresor de fond, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea semnelor și simptomelor unei posibile recidive a TSNMO.

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 taratmentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO.
Evaluarea eficacității se face prin:
- examen neurologic periodic (la 6 luni sau ori de câte ori este necesar),
- evaluarea dizabilității (ex. EDSS),
- evidența recăderilor, și
- IRM cerebral si cervico-dorsal conform practicii (de exemplu anual în primii 2 ani, apoi la nevoie).

Supraveghere pentru infecții (în special meningococice), reacții la perfuzie și evenimente adverse.
La pacienții cu evoluție favorabilă și fără reacții adverse severe, nu se recomandă oprirea arbitrară deoarece întreruperea poate fi urmată de recidivă; efectul întreruperii în TSNMO fiind incomplet caracterizat și necesită monitorizare atentă.
Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:
Infecție meningococică sau suspiciune majoră care impune gestionare urgentă
Reacție severă de hipersensibilitate / anafilaxie sau reacție severă la perfuzie care contraindică reluarea.
Apariția unei situații clinice în care raportul beneficiu/risc devine nefavorabil (decizie medicală documentată).

La întrerupere, pacientul trebuie monitorizat atent pentru semne și simptome de recidivă TSNMO.
Eșecul tratamentului este evaluat in baza următoarelor 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.

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.”