”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 410, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM

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

Pegcetacoplanum este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitica.

Pegcetacoplanum este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. HPN este cauzata de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, si au rol in legarea complementului.

Pacientii sunt diagnosticati prin identificarea clonei HPN de cel putin 1% pe cel putin doua linii celulare hematopietice, prin imunofenotipare prin citometrie in flux, si primesc tratament cu inhibitor de complement daca au clona majora HPN de cel putin 10% si criterii de initiere a tratamentului.

II. Criterii de includere în tratament

1. Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitica cu criterii de initiere a tratamentului:
   - Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
     - anemie semnificativa
     - necesar transfuzional recurent sau impact major asupra calității vieții atribuit hemolizei.
     - tromboză acută sau antecedente de tromboză atribuită HPN (în asociere cu anticoagulare).
   - Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară
   - prezența clonei majore leucocitare HPN > 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite si granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).
2. Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici in timpul tratamentului cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la Pegcetacoplanum sau la oricare dintre excipienți.

Tratamentul cu Pegcetacoplanum nu trebuie inițiat la pacienți:
- cu infecție neremisă, provocată de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae.*
- care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare .

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice. Trebuie luate în considerare autoadministrarea și perfuzia la domiciliu pentru pacienții care au tolerat bine tratamentul în centre de tratament cu experiență. Decizia cu privire la posibilitatea autoadministrării și a perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant.

Obiectivele tratamentului:
1. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH / haptoglobinei, corectarea hemoglobinei).
2. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

1. Mod de administrare:

Pegcetacoplanum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplanum trebuie administrat numai pe cale subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață.

Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau a unui sistem de administrare montat pe corp, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

- La utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie la nivelul abdomenului, șoldurilor, coapselor sau părții superioare a brațelor. Locurile perfuziei trebuie să fie situate la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Locurile de perfuzie trebuie rotite între administrări. Durata perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc).
- La utilizarea unui sistem de administrare montat pe corp, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie într-un loc de pe abdomen. Locul perfuziei trebuie alternat între administrări, conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului. Durata perfuziei variază în funcție de pacient și este de obicei cuprinsă între 30 și 60 minute.

Trebuie evitată administrarea perfuziei în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zonele cu tatuaje, cicatrice sau

vergeturi. Perfuzia trebuie inițiată prompt după extragerea acestui medicament în seringă. Administrarea trebuie efectuată în interval de 2 ore după pregătirea seringii.

Doze:
Pegcetacoplanum se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1 080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml. Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu Pegcetacoplanum să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament.

Pacienții care fac trecerea la Pegcetacoplanum de la un inhibitor al C5
În primele 4 săptămâni, Pegcetacoplanum se administrează sub formă de doze subcutanate de 1 080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu Pegcetacoplanum.

Ajustarea dozelor
Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN), la indicatia medicului curant. În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni.

Doză omisă
În cazul omiterii unei doze de Pegcetacoplanum, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

4. Monitorizarea tratamentului:

Utilizarea Pegcetacoplanum poate predispune persoanele la infecții grave provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae*. Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie să fie vaccinați împotriva acestor bacterii, conform ghidurilor locale aplicabile, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea de Pegcetacoplanum, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a tratamentului depășește riscul de apariție a unei infecții.

Pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut
Înainte de administrarea tratamentului cu Pegcetacoplanum la pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut, trebuie să existe siguranța că pacienților li s-au administrat vaccinuri împotriva bacteriilor încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis de tipurile A, C, W, Y și B și Haemophilus influenzae de tip B* în intervalul de 2 ani anterior inițierii administrării de Pegcetacoplanum.

Pacienți fără istoric de vaccinare cunoscut
La pacienții fără istoric de vaccinare cunoscut, vaccinurile necesare trebuie administrate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de Pegcetacoplanum. Dacă este indicat tratamentul imediat, vaccinurile necesare trebuie administrate cât mai curând posibil, iar pacientul trebuie tratat cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare. Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției grave. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semnele timpurii ale infecțiilor provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae,* evaluați imediat dacă se suspectează infecția și tratați cu antibiotice adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru a solicita imediat asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum.

Monitorizare de laborator a HPN

Pacienții cu HPN cărora li se administrează Pegcetacoplanum trebuie monitorizați periodic pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză, incluzând măsurarea valorilor LDH, și pot necesita ajustarea dozei în cadrul schemei de administrare recomandate.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Pegcetacoplanum

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
2. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
3. Reacţii adverse severe la medicament
4. Decizia medicului curant, impreuna cu pacientul, de a opri terapia
5. Decizia unilaterala a pacientului de a opri terapia

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Pegcetacoplanum, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză intravasculară gravă. Hemoliza intravasculară gravă este identificată prin valori crescute ale LDH, împreună cu scăderea bruscă a dimensiunii clonei HPN eritrocitare sau hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerea abdominală, dispneea, apariția unui event vascular advers major (incluzând tromboza), disfagia sau disfuncția erectilă. Dacă este necesară întreruperea administrării acestui medicament, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă apare hemoliză gravă după oprirea administrării, trebuie luate în considerare următoarele proceduri/tratamente: transfuzie de sânge (masă eritrocitară), transfuzie de schimb, anticoagulare și corticosteroizi. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză, reprezentând mai mult de 5 timpi de înjumătățire ai acestui medicament, pentru a permite eliminarea medicamentului. În plus, trebuie luată în considerare întreruperea lentă.

VI. Consideraţii speciale

– Pegcetacoplanum poate fi prescris numai după confirmarea scrisă că pacientului i s-a administrat vaccin împotriva bacteriilor încapsulate, inclusiv *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis tipurile A, C, Y, W135 și tipul B și Haemophilus influenzae tipul B,* conform ghidurilor locale aplicabile, sau i se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, pe o perioadă de până la 2 săptămâni după ce pacientul a fost vaccina

t (distribuție controlată, DC) , iar medicii care efectuează prescrierea trebuie să completeze un formular de confirmare a vaccinării.

- Materiale educaționale: toți medicii care intenționează să prescrie Pegcetacoplanum trebuie să se asigure că au primit și s-au familiarizat cu materialul educațional pentru medici. Medicii trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum cu pacientul și să îi furnizeze pachetul cu informații pentru pacient și cardul pacientului. Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă orice semn sau simptom de infecție gravă sau hipersensibilitate în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum, în special dacă semnele și simptomele indică infecție cu bacterii încapsulate.
- Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace pentru prevenirea sarcinii în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum și timp de cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Pegcetacoplanum
- Este recomandat ca alăptarea să fie întreruptă pe perioada tratamentului cu Pegcetacoplanum

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Pegcetacoplanum trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.”