

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 426, cod (L04AL02): DCI ROZANOLIXIZUMABUM

Miastenia gravis generalizată este o boală autoimună neuromusculară caracterizată prin slăbiciune musculară fluctuantă, determinată de anticorpi patogeni anti-receptor de acetilcolină (AChR) sau anti-MuSK.

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

Rozanolixizumabum este indicat ca adjuvant în terapia standard pentru tratamentul miasteniei gravis generalizate (MGg) la pacienții adulți care au rezultat pozitiv la anticorpi antireceptor de acetilcolină (AChR) sau la anticorpi antitirozin-kinază musculară specifică (MuSK).

II. Criterii de includere:

- vârstă >18 ani
- diagnostic de miastenia gravis forma generalizată (gMG), clasificare MGFA II-IV
- prezenta anticorpilor anti-receptor acetilcolină (AChR) sau anticorpi antitirozin-kinaza musculara specifica (MuSK)
- un scor MG-ADL de cel puțin 3 (cu ≥ 3 puncte din simptomele non-oculare) sau QMG ≥ 11 ;
- simptome persistente în ciuda unei doze stabile de terapie convențională cu inhibitori ai acetilcolinesterazei (AChEIs), corticosteroizi și/sau terapii imunosupresoare nesteroidiene (NSISTs)

III. Criterii de excludere:

- miastenia gravis forma oculară clasificare MGFA I
- pacienți care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător
- pacienți imunizați cu vaccinuri în ultima lună
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmaferază în ultimele două săptămâni
- un nivel seric total al IgG $\leq 5,5$ g/l sau un număr absolut de neutrofile $< 1\,500$ celule/mm³

IV. Evaluare pre-terapeutică

- Examen clinic neurologic complet
- Examen clinic (și paraclinic unde este necesar) prin scalele MG-ADL sau QMG sau MG-QoL15r
- Analize serologice: hemoleucogramă completă, uree, creatinină, AST, ALT, CRP, IgG înainte de infuzia 1 din fiecare ciclu de tratament

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de specialiști în domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare sau neuroinflamatorii.

Un ciclu de tratament constă dintr-o doză pe săptămână timp de 6 săptămâni.

Doza săptămânală totală recomandată de Rozanolixizumabum se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului. Este posibil să fie necesare unul sau mai multe flacoane pentru a atinge volumul adecvat pentru administrare, în funcție de dimensiunea flaconului disponibil.

Greutate corporală	≥ 35 până la < 50 kg	≥ 50 până la < 70 kg	≥ 70 până la < 100 kg	≥ 100 kg
Doza săptămânală (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Doza săptămânală (ml)	2 ml*	3 ml*	4 ml*	6 ml*

* Un ml de soluție injectabilă conține 140 mg de rozanolixizumab. Fiecare flacon conține volum în exces pentru amorsarea liniei de perfuzie, vezi „Instrucțiunile de utilizare” din Prospect.

Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient, conform evaluării clinice. În programul de dezvoltare clinică, majoritatea pacienților au avut intervale fără tratament de 4-13 săptămâni între cicluri.

Doza omisa

Dacă se omite o perfuzie programată, Rozanolixizumabum poate fi administrat până la 4 zile după momentul programat. Ulterior, programul de administrare original trebuie reluat până la finalizarea ciclului de tratament.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Rozanolixizumabum se administrează **subcutanat**, de preferat, în partea din dreapta jos sau partea din stânga jos a abdomenului, sub ombilic.

În timpul administrării primului ciclu de tratament și administrării primei doze din cel de-al doilea ciclu de tratament cu Rozanolixizumabum, trebuie să fie disponibil tratament adecvat pentru reacțiile la locul injectției și reacțiile de hipersensibilitate. Astfel, pentru primele 7 doze (primele 6 din primul ciclu și prima doză din cel de al doilea ciclu), trebuie să fie disponibilă medicație pentru managementul reacțiilor de hipersensibilitate. Locul administrării în această perioadă poate fi cabinetul medical de neurologie, existând truse de urgență în dotarea acestora, pentru a gestiona o eventuală reacție de hipersensibilitate.

În perioada de inițiere pacientul este instruit adecvat de către profesionistul din domeniul sănătății cu privire la modul de administrare a perfuziilor subcutanate și poate fi făcută tranziția către administrarea la domiciliu.

Rozanolixizumabum poate fi administrat:

- utilizând o pompă de perfuzie (cunoscută și sub denumirea de injectomat) sau
- **prin acționarea manuală a unei seringi**

Rozanolixizumabum poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care are grijă de pacient, urmând Instrucțiunile de utilizare, după o instruire adecvată de către un profesionist din domeniul sănătății cu privire la modul de administrare a perfuziilor subcutanate.

Perfuzie utilizând o pompă

Trebuie utilizate pompe de perfuzie, seringi și seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor .

Dacă nu se utilizează o pompă programabilă, volumul din seringă trebuie ajustat la doza prescrisă înainte de administrare. Administrarea Rozanolixizumabum utilizând o pompă de perfuzie trebuie efectuată la un debit constant de până la 20 ml/oră.

Perfuzie prin acționarea manuală a unei seringi

Trebuie utilizate seringi și seturi de perfuzie adecvate pentru administrarea subcutanată a medicamentelor. Înainte de administrare, volumul din seringă trebuie ajustat la doza prescrisă. Administrarea Rozanolixizumabum folosind o seringă trebuie efectuată la un debit confortabil pentru pacient. În studiile clinice, timpii de perfuzare prin acționare manuală au variat de la 1 la 30 de minute, cu un timp mediu de perfuzare de 5 minute per pacient. Acest interval de timp de perfuzie poate servi drept ghid la instruirea pacientului sau a persoanei care are grijă de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea (RFG_e > 45 ml/min/1,73 m²). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica Rozanolixizumabum să fie afectată de insuficiența renală.

Insuficiență hepatică. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu se consideră necesară ajustarea dozei, deoarece este puțin probabil ca farmacocinetica Rozanolixizumabum să fie afectată de insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea Rozanolixizumabum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

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.

Criza miastenica. Tratamentul cu Rozanolixizumabum la pacienții cu criză miastenică iminentă sau manifestă nu a fost studiat. Trebuie luate în considerare secvența de inițiere a terapiei între terapiile stabilite pentru criza MG și Rozanolixizumabum și potențialele interacțiuni ale acestora .

Meningită aseptică. S-au raportat cazuri de meningită aseptică (meningită aseptică indusă de medicament) în urma tratamentului cu Rozanolixizumabum. Dacă apar simptome sugestive pentru meningita aseptică (cefalee, febră, rigiditate a gâtului, greață, vărsături), trebuie

efectuat un set de analize de diagnosticare și inițiat tratamentul conform standardului de îngrijire.

Infecții. Deoarece Rozanolixizumabum cauzează reducerea tranzitorie a titrurilor IgG, riscul de infecții poate crește. În total, în studiile de fază 3 referitoare la MGg, s-au raportat infecții la 45,2% din toți pacienții tratați cu Rozanolixizumabum. Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor de la ciclu la ciclu. Au fost raportate infecții grave la 4,3% din pacienți. Tratamentul cu Rozanolixizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător. În timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum, trebuie monitorizate semnele clinice și simptomele infecțiilor. Dacă apare o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Rozanolixizumabum până la remiterea infecției.

Hipersensibilitate. Pot apărea reacții la perfuzie, cum ar fi o erupție cutanată sau angioedem. În studiul clinic, acestea au fost ușoare până la moderate. Pacienții trebuie monitorizați, în timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum și timp de 15 minute după finalizarea administrării, pentru a depista orice semne și simptome clinice de reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării, perfuzia cu Rozanolixizumabum trebuie întreruptă și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare, dacă este necesar. După dispariția acesteia, administrarea poate fi reluată.

Vaccinări Imunizarea cu vaccinuri în timpul terapiei cu Rozanolixizumabum nu a fost studiată. Siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu vaccinuri nu sunt cunoscute. Toate vaccinurile trebuie administrate conform ghidurilor de imunizare și cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului. Pentru pacienții aflați în tratament, vaccinarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată. Pentru toate celelalte vaccinuri, acestea trebuie să aibă loc la cel puțin 2 săptămâni după ultima perfuzie dintr-un ciclu de tratament și cu 4 săptămâni înainte de începerea următorului ciclu.

Imunogenitate. În datele cumulate privind tratamentul ciclic din programul de fază 3, după 1 ciclu de tratament cu 6 doze săptămânale de Rozanolixizumabum, 27,1% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi antimedicament și 10,3%) au avut anticorpi care au fost clasificați ca neutralizanți. La reluarea tratamentului, proporția de pacienți la care au apărut anticorpi antimedicament și anticorpi neutralizanți a crescut la 65% și respectiv 50%, după 5 cicluri de tratament. Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți a fost asociată cu o scădere de 24% a expunerii plasmatice generale la Rozanolixizumabum. Nu a existat un impact evident al imunogenității asupra eficacității și siguranței.

Excipienți. Acest medicament conține 29 mg de prolină în fiecare ml. Utilizarea la pacienții care suferă de hiperprolinemie trebuie efectuată doar în cazurile în care nu este disponibil un tratament alternativ. Acest medicament conține 0,3 mg de polisorbitat 80 per fiecare ml. Polisorbitații pot determina reacții alergice.

V. Monitorizarea tratamentului

Pot apărea reacții la perfuzie, cum ar fi o erupție cutanată sau angioedem. Pacienții trebuie monitorizați, în timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum și timp de 15 minute după

finalizarea administrării, pentru a depista orice semne și simptome clinice de reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate în timpul administrării, perfuzia cu Rozanolixizumabum trebuie întreruptă și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare, dacă este necesar. După dispariția acesteia, administrarea poate fi reluată.

Tratamentul cu Rozanolixizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au infecție activă clinic semnificativă până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător. În timpul tratamentului cu Rozanolixizumabum, trebuie monitorizate semnele clinice și simptomele infecțiilor. Dacă apare o infecție activă importantă din punct de vedere clinic, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Rozanolixizumabum până la remiterea infecției.

Deoarece Rozanolixizumabum interferează cu mecanismul de reciclare FcRn al imunoglobulinei G (IgG), se preconizează că vor scădea concentrațiile serice ale medicamentelor pe bază de IgG (de ex., anticorpi monoclonali și imunoglobulină intravenoasă [Ig i.v.]) și ale proteinelor de fuziune Fcpeptidică, dacă sunt administrate concomitent sau în decurs de 2 săptămâni după administrarea Rozanolixizumabum. Se recomandă inițierea acestor tratamente la 2 săptămâni după administrarea Rozanolixizumabum și monitorizarea scăderii eficacității acestor medicamente atunci când sunt administrate concomitent.

Tratamentul cu imunoglobuline i.v. sau s.c., PLEX/plasmafereza și imunoabsorbția pot reduce concentrațiile de Rozanolixizumabum.

VI. Criterii pentru întrerupere a tratamentului:

- Infecție activă importantă din punct de vedere clinic, până la remiterea acesteia
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Lipsă de răspuns după cel puțin două cicluri de tratament consecutive

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

- reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total, în comparație cu valoarea la intrarea în tratament
sau
- reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total, în comparație cu valoarea la intrarea în tratament.

Intervalul de administrare a tratamentului după ciclul 1 este flexibil, cuprins între 4-13 săptămâni între cicluri, adaptat individual în funcție de evaluarea clinică. Frecvența ciclurilor Rozanolixizumabum este ghidată de agravarea sau reapariția simptomelor (creștere MG-ADL ≥ 2 sau creștere QMG ≥ 3).

VII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medicii din specialitatea neurologie, cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări neuromusculare.”