

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM

I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TRESUVI®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III și risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) și/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).

II. Diagnostic

Pacienții sunt diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societății Europene de Boli Respiratorii și ale Societății Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. dozare BNP sau NTproBNP;
5. test de mers de 6 minute;
6. SpO2 în repaus și la efort;
7. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
8. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare, în special presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea capilară pulmonară (PCP), debit cardiac (DC) / indice cardiac (IC) și rezistențe vasculare pulmonare (RVP). Este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută, de preferat cu NO inhalator. Hipertensiunea pulmonară precapilară este definită prin: PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg, RVP > 2 unități Wood.
9. tomografie computerizată de torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP cronică postembolică;
10. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

III. Criterii de includere:

1. Etiologie:
 - a. HTAP idiopatică / familială
 - b. HTAP asociată colagenozelor
 - c. HTAP persistentă la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, sunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Grupe de risc:
 - a. La evaluarea inițială, la diagnostic - pacienți cu risc înalt de mortalitate la un an (>20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrii următori:
 - i. Parametri clinici: semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV
 - ii. Parametri funcționali: TM6m < 165m, BNP > 800ng/L sau NTproBNP > 1100ng/L
 - iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 cm², TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg

- iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/m², SvO₂ < 60%
- b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puțin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagoniști ai receptorilor de endotelină, stimulatori solubili de guanilat ciclază, agoniști de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonară 2022) :
 - i. Parametri clinici: NYHA III sau IV
 - ii. Parametri funcționali: TM6m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L
- 3. Tratament vasodilatator:
 - a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
 - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5 / AGC și cu intoleranță medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5 / AGC)
 - c. Pacienții aflați sub tratament cu agoniști de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicației anterior inițierii treprostinil sc.

IV. Criterii de excludere:

- 1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
- 2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
- 3. Pacienți cu HTP cronică postembolică – vor putea primi treprostinil sc (TREPULMIX®)
- 4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.
- 5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.
- 6. Insuficiență hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh

V. Tratament: doze si monitorizare

- 1. Medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/m² se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TRESUVI® 2,5mg/ml sau TRESUVI® 5mg/ml).
- 2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TRESUVI®):
 - a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)
 - b. Doza va fi crescută treptat astfel:
 - i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal în primele 4 săptămâni
 - ii. Ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
 - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere
 - a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
 - a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
 - b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior cu creștere progresivă, sub supraveghere medicală
 - c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
 - a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea sau oprirea medicației cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostinil.
 - b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesita o atenție specială și pot impune inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduce
 - c. Hipotensiunea sistemică, TA sistolic<90mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostinil
 - a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil
 - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
 - c. Decizia medicului curant de oprire după transplant pulmonar
 - d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicație vasodilatorie
9. Contraindicații
 - a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
 - b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienți
 - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
 - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
 - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.
 - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
 - g. Aritmii severe.

- h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
- i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoizi

VI. Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”