

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM

Introducere

Tulburarea din spectrului neuromielitei optice (TSNMO) este boală autoimună inflamatorie rară și severă a sistemului nervos central (SNC) care a fost identificată ca o entitate clinică distinctă de scleroza multiplă odată cu descoperirea anticorpilor anti aquaporină-4 de tip imunoglobuline G (AQP4-IgG).

În prezent, pentru diagnosticul TSNMO, sunt utilizate Criteriile de diagnostic internaționale bazate pe consens din 2015 (Wingerchuk DM, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89).

Tabel 1. Criterii de diagnostic internaționale bazate pe consens din 2015 pentru TSNMO.

Criteriile de diagnostic pentru TSNMO la adulți
Criterii de diagnostic pentru TSNMO cu AQP4-IgG 1. Cel puțin 1 caracteristică clinică de bază 2. Test pozitiv pentru AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă 3. Excluderea diagnosticelor alternative
Criterii de diagnostic pentru TSNMO fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut al AQP4-IgG 1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază dezvoltate în urma ≥ 1 recurență clinică și care îndeplinesc următoarele cerințe: a. Cel puțin 1 dintre caracteristicile clinice de bază trebuie să fie: nevrită optică, mielită acută cu mielită transversă longitudinală extensivă (MTLE), sau sindrom de area postrema b. Diseminare în spațiu (≥ 2 caracteristici clinice de bază) c. Îndeplinirea, după caz, a cerințelor imagistice prin rezonanță magnetică (IRM) suplimentare 2. Test negativ pentru detectarea AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă, sau testare nedisponibilă
Caracteristici clinice de bază 1. Nevrită optică 2. Mielită acută 3. Sindrom de area postrema: episoade, altfel inexplicabile, de singultus sau grețuri și vărsături 4. Sindrom acut de trunchi cerebral 5. Narcolepsie simptomatică sau sindrom clinic diencefalic acut cu leziuni IRM la nivelul diencefalului tipice pentru TSNMO 6. Sindrom cerebral simptomatic cu leziuni cerebrale tipice pentru TSNMO
Cerințe imagistice prin rezonanță magnetică suplimentare pentru NMOSD fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut pentru AQP4-IgG 1. Nevrită optică acută: cerințe IRM cerebral: a. Aspect normal sau doar leziuni nespecifice la nivelul substanței albe, SAU b. Leziune în hipersemnal T2 la nivelul nervului optic sau leziune captantă de gadolinium în secvența T1 care afectează $> 1/2$ din lungimea nervului optic sau implică chiasma optică 2. Mielită acută: necesită asocierea unei leziuni IRM intramedulare care se extinde pe ≥ 3 segmente învecinate (MTLE) sau atrofie medulară care afectează ≥ 3 segmente învecinate la pacienți cu istoric sugestiv pentru mielită acută 3. Sindrom de area postrema: necesită asocierea leziunilor la nivelul porțiunii dorsale a bulbului/ area postrema 4. Sindrom acut de trunchi cerebral: necesită asocierea leziunilor periependimale la nivelul trunchiului cerebral.

Fără un tratament adecvat, pacienții cu TSNMO pot dezvolta de-a lungul timpului o dizabilitate semnificativă din cauza recurențelor și a recuperării insuficiente după atacurile severe de boală. În prezent, nu există un tratament curativ cunoscut pentru TSNMO; prin

urmare, principalele obiective ale terapiei sunt tratamentul rapid și eficient al recurențelor acute și prevenirea recurențelor viitoare prin inițierea imunoterapiei de îndată ce se stabilește un diagnostic cert de TSNMO.

Standardul de îngrijire pentru recurențele acute atât în TSNMO cu AQP4-IgG, cât și în TSNMO fără AQP4-IgG, sunt glucocorticoizii în doză mare și terapia de afereză.

Al doilea obiectiv principal al terapiei TSNMO este de a preveni alte recurențe. În TSNMO dizabilitatea rezultă în principal din recuperarea slabă și incompletă după recurențele clinice. TSNMO cu AQP4-IgG are o evoluție cu recurențe în majoritatea cazurilor, pacienții având un risc crescut de a dezvolta noi recurențe în special în anul următor debutului sau a oricărei recurențe ulterioare. Factorii de risc pentru recurențe și dizabilitate în TSNMO cu AQP4-IgG includ vârsta de debut, sexul, etnia, fenotipul atacului de debut și tratamentul.

Deoarece fiecare recurență se poate asocia cu dizabilitate permanentă și poate avea un impact negativ asupra calității vieții, inițierea timpurie a imunoterapiei este crucială pentru a preveni recurențe clinice ulterioare și pentru a evita sechelele neurologice pe termen lung.

I. Indicație terapeutică

Satralizumab-ul este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG).

II. Criterii pentru includere în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.
- Diagnostic de certitudine de TSNMO.
- Pacienți seropozitivi la anticorpii AQP4-IgG.
- Cel puțin o recădere sau un prim episod în ultimele 12 luni.
- EDSS de la 0 la 6,5 inclusiv.
- Test de sarcină negativ în cazul pacientelor de sex feminin.

2. Criterii de excludere

- Lipsa criteriilor de certitudine pentru diagnosticul de TSNMO.
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunosupresoare, infecție HIV.
- Infecție activă cu virusul hepatitei B.
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian).

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog).
- Alergie la satralizumab, sau oricare dintre excipienți.
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice:
 - Sarcina în evoluție;
 - Alăptarea;
 - Sarcină planificată în viitorul apropiat.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul.
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Vârsta sub 12 ani.

Investigații necesare înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:

- Evaluarea funcției hepatice
- Panel pentru hepatite (Atc. anti HBc, Atc. anti HBs, Ag. HBs, Atc. Anti HCV)
- Hemoleucogramă
- Screening pentru tuberculoză
- Nivelul seric de imunoglobuline, în cazul pacienților care s-au aflat pe alte imunoterapii.

Vaccinuri recomandate înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:

- Vaccinurile vii sau atenuate nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu satralizumab, deoarece siguranța clinică nu a fost stabilită.
- Administrați toate vaccinurile conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu satralizumab pentru vaccinuri vii sau vii atenuate și, cu cel puțin 2 săptămâni înainte în cazul vaccinurilor inactivate.

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar..

Doze

Satralizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi orali (CO), azatioprină (AZA) sau micofenolat de mofetil (MMF).

La pacienții adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg doza este aceeași ca cea de la pacienții adulți.

Dozele de încărcare

Doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 și a treia doză în săptămâna 4).

Dozele de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare

patru săptămâni.

Mod de administrare

Satralizumab 120 mg se administrează prin injectare s.c. cu ajutorul unei seringi preumplute (SPU) unidoză. Trebuie administrat întregul conținut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație, evitându-se administrarea injecțiilor în alunițe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită, indurată sau prezintă imperfecțiuni. Prima injecție se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătății.

Durata tratamentului

Satralizumab este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Monitorizarea și decizia de continuare a tratamentului cu satralizumab se va desfășura sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar care a inițiat tratamentul.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Omiterea dozei de încărcare:

A doua doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar a treia doză de încărcare și finală 2 săptămâni mai târziu.

A treia doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreținere 4 săptămâni mai târziu.

Ultima doză de întreținere a fost administrată la mai puțin de 8 săptămâni- după luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.

Ultima doză de întreținere a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și, apoi la intervale de 4 săptămâni

Ultima doză de întreținere a fost administrată la 12 săptămâni sau după un interval mai lung- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și 4, și, apoi la intervale de 4 săptămâni

Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice

În cazul în care creșterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depășește de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) și este asociată cu orice creșteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Dacă se înregistrează o creștere a ALT sau ALT de > 5 ori LSVN care nu este asociată cu

nicio creștere a bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat cu o doză de 120 mg, administrată prin injecție s.c. la intervale de patru săptămâni, în momentul în care valorile ALT și AST au revenit la normal și pe baza evaluării riscurilor și beneficiilor pentru pacient.

Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizați și dacă se observă orice creștere ulterioară a valorilor AST/ALT și/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creșterea enzimelor hepatice

Ultima doză administrată	Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului
La mai puțin de 12 săptămâni	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată la intervale de 4 săptămâni.
La 12 săptămâni sau după un interval mai lung	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată în săptămânile 0*, 2, 4 și, apoi la intervale de 4 săptămâni.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este $>1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite

Dacă numărul trombocitelor scade sub $75 \times 10^3/\mu\text{l}$, iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Dozele pentru pacienții adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg, sunt similare cu cele utilizate la pacienții adulți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienți cu insuficiență renală.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (histidine, acid aspartic, arginină, poloxamer 188)

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.

Infecții

La pacienții tratați cu satralizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării și diagnosticării la timp a infecțiilor.

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienții cu infecții active până când infecția este controlată.

Vaccinări

Vaccinurile cu virus viu și viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranța clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu și tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare (minim 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab).

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienți tratați cu satralizumab.

Vaccinurile inactivate ar trebui administrate cu minim 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab.

Enzime hepatice

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creșteri ușoare și moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creșterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN.

Valorile ALT și AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an și ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienții cu valori ALT sau AST > 5 ori LSVN.

Numărul de neutrofile

După tratamentul cu satralizumab, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile.

Numărul de neutrofile trebuie monitorizat la 4 și la 8 săptămâni după începutul tratamentului și ulterior, după cum este indicația clinică.

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este $>1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$.

IV. Monitorizarea tratamentului/ criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar unde s-a inițiat tratamentul.

Valorile ALT, AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an și ulterior, după cum este indicat clinic.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la interval de 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior, după

cum este indicat clinic.

Evaluarea eficacității terapeutice se face prin:

- examen neurologic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune);
- evaluarea scorului EDSS o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune);
- evidența anuală a numărului de recăderi clinic;
- examen IRM cerebral și cervico-dorsal anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- În condițiile unei sarcini programate, poate necesita întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii moleculei (minim 3 luni de la ultima doză administrată).
- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura de întrerupere a tratamentului trebuie inițiată imediat.
- În cazul în care creșterea ALT sau AST depășește de 5 ori LSVN și este asociată cu orice creșteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.
- Eșecul tratamentului- are următoarele semne:
 - Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei;
 - Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
 - Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
 - Reacții adverse severe.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar.

Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică sau pediatrie din raza administrativ teritorială a pacientului, în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.”