

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienților, părinților sau tutorilor legali (în funcție de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului

II. CRITERII DE INCLUDERE*)

- VÂRSTA: pacienți cu vârsta ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienții /părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani;
- GREUTATEA: sub 12 kg;
- DIAGNOSTIC: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren);
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

- Capacitate vitală forțată <30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrilor superioare Brooke. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;
- Renunțare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml

de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;
- Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
 - o creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
 - o tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;
 - o Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare): cu determinarea capacității vitale forțate (FVC)
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinică inițială (anexa 1).**
2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de

Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENȚIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunța imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă).

Dosarul de inițiere a tratamentului va conține următoarele documente:

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați în evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);
- bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist/primar genetician;
- evaluarea capacității de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....

Fișa clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic	☐ Distrofie musculară Duchenne (DMD) ☐ Distrofie musculară Becker (DMB) ☐ Distrofie musculară formă intermediară (DMI) ☐ Necunoscut/altele (detaliere*)
Adresa	
Telefon, e-mail	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Frați (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente heredocolaterale de boală musculară	☐ Pozitive (detaliere) ☐ Negative
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)	☐ Mers independent achiziționat la vârsta de (luni): ☐ Dezvoltare cognitivă în prezent: ☐ N; ☐ Anormală ☐ Limbaj receptiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal ☐ Limbaj expresiv în prezent: ☐ N; ☐ Anormal ☐ Comportament în prezent: ☐ N; ☐ Anormal
Vârsta la diagnostic	
Instituția unde a fost diagnosticat	

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

ISTORIC ȘI INFORMAȚII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncții cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		

Complicații la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:

- ☐ da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
☐ niciodată
☐ necunoscut

- afectare cardiacă

- ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de)
☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de)
☐ cardiomiopatie (de la vârsta de)
☐ nu
☐ necunoscut

- ventilație non-invazivă

- ☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu

- ventilație invazivă

- ☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu

- primește medicație cardiacă

- ☐ da (detaliere la sfârșitul documentului)
☐ nu
☐ necunoscut

- chirurgia scoliozei

- ☐ da (la vârsta de)
☐ nu
☐ necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ș.a.m.d.)

- ☐ da (detaliere)
☐ nu
☐ necunoscut

- funcția motorie cea mai bună în prezent

- ☐ poate merge independent în prezent
☐ nu poate merge fără suport/ajutor

- folosește fotoliu rulant în prezent

- ☐ nu
☐ o parte din timp (de la vârsta de)
☐ tot timpul (de la vârsta de)
☐ nu

- este inclus în prezent într-un studiu clinic

- ☐ da, în prezent (numele medicamentului)
☐ nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului)
☐ niciodată
☐ necunoscut

DATE CLINICE ȘI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	

TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie	
--	--

I. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Umeri și membre superioare (Scala Brooke)	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare (Scala Vignos)		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu roțile		
8. Este imobilizat la pat		

II. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Alargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor.... /....) (Anexa 3)	
Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3)	

**) această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

***) se va efectua numai la pacienții nonambulatori

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) se va menționa tipul testului efectuat;

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)

ANALIZE UZUALE

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE

- ca prim test diagnostic: ☐ DA; ☐ NU
- ca al doilea test diagnostic: ☐ DA; ☐ NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): ☐ DA; ☐ NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): ☐ DA; ☐ NU
- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriiceps, gastrocnemian, alt mușchi)
- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofina: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofina:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ

- EKG:

- ☐ normal
- ☐ anormal (detaliere):.....
- ☐ Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

- ☐ normală
- ☐ anormală
- ☐ fracția de ejeție a VS (valoare):
- ☐ Data efectuării:

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):

- ☐ capacitate vitală
- ☐ volum expirator forțat:%
- ☐ Data efectuării:

EVALUARE RUDE

- FRATE/FRAȚI (dacă este cazul):

- ☐ Clinică
- ☐ CK

☐ Genetică

- SORĂ/SURORI (dacă este cazul)

☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

- MAMA

☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament:
- ☐

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Național:

☐ DA ☐ NU

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:

☐ DA ☐ NU

SE RECOMANDĂ:

ATALUREN - doza:

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa Nr. 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....

Departamentul/Secția/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....

Fișa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare

Medic curant [] 3 luni, [] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2)

Centrul de expertiză [] 6 luni [] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...

Nume	
Prenume	
Data nașterii	

(ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	☐ Distrofie musculară Duchenne (DMD) ☐ Distrofie musculară Becker (DMB) ☐ Distrofie musculară formă intermediară (DMI) ☐ Necunoscut/altele (detaliere*)
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Vârsta la diagnostic	
Data inițierii tratamentului cu Ataluren	

*) copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAȚII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:

- ☐ da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
☐ niciodată
☐ necunoscut

- afectare cardiacă

- ☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de)
☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de)
☐ cardiomiopatie (de la vârsta de)
☐ nu
☐ necunoscut

- ventilație non-invazivă

- ☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu

- ventilație invazivă

- ☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu

- primește medicație cardiacă

- ☐ da (detaliere la sfârșitul documentului)
☐ nu
☐ necunoscut

- chirurgia scoliozei

- ☐ da (la vârsta de)
☐ nu
☐ necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ș.a.m.d.)
 - ☐ da (detaliere)
 - ☐ nu
 - ☐ necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
 - ☐ poate merge independent în prezent
 - ☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
 - ☐ nu
 - ☐ o parte din timp (de la vârsta de)
 - ☐ tot timpul (de la vârsta de)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
 - ☐ da, în prezent (numele medicamentului)
 - ☐ nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului)
 - ☐ niciodată
 - ☐ necunoscut

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Umeri și membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu roțile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Alargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor ... /....)	

**) această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	

Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) se va menționa tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****)	
GPT		LDL cholesterol****)	
Uree serică		HDL cholesterol****)	
Creatinină serică		Trigliceride****)	

****) se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu ataluren

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

- ☐ normal
- ☐ anormal (detaliere):
- ☐ Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

- ☐ normală
- ☐ anormală
- ☐ fracția de ejeție a VS (valoare):
- ☐ Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):

- ☐ capacitate vitală
- ☐ volum expirator forțat:%

☐ Data efectuării:

Evaluarea Ambulatorie North Star

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament:
- ☐

SE RECOMANDĂ:

[] **Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:**

[] **Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

Medic centru de expertiză/secție/ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Nume:	Data:
Data nasterii:	Examinator:

Activitate	2	1	0	Scor
1. Sta	Sta vertical, linistit si simetric, fara compensare (cu calcaiele plate si picioarele in pozitie neutra) pentru minim 3 secunde	Stand linistit, dar cu un anumit grad de compensare (...pe varfuri sau cu picioarele abduze sau cu fundul blocat in afara/soldul flectat, etc) pentru minim 3 secunde	Nu poate sta linistit sau independent, are nevoie de support (chiar minim)	
2. Merge	Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat	Mers persistent sau obisnuit pe varfuri, incapabil sa ruleze consistent	Pierderea mersului independent – poate folosi orteze de genunchi-glezna-picior sau merge pe distante scurte cu asistenta	
3. Se ridica de pe scaun	Capabil sa se ridice in picioare, pastrand bratele pliate. Pozitia de plecare este cu soldul si genunchii la 90°, picioarele pe podea/ sprijinite pe o cutie step	Cu ajutor din partea coapselor/ impins in scaun/ intoarcere pe burta sau pozitii de start modificate prin largirea bazei	Incapabil	
4. Sta pe un picior - drept	Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc	Incapabil	
5. Sta pe un picior - stang	Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc	Incapabil	
6. Urca pe cutia step – cu dreptul	Pas in fata – nu are nevoie de suport	Urca lateral/ rotește trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
7. Coborara de pe cutia step – cu dreptul	Cu fata inainte, coborara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere	Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
8. Urca pe cutia step – cu stangul	Pas in fata – nu are nevoie de suport	Urca lateral/ rotește trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
9. Coborara de pe cutia step – cu stangul	Cu fata inainte, coborara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere	Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere	Incapabil	
10. Ridica capul	In decubit dorsal, capul trebuie sa fie ridicat pe linie mediana. Barbia se misca catre piept	Capul este ridicat, dar prin flexie laterala sau fara flexia gatului (protractie)	Incapabil	
11. Se ridica in sezand	Incepe in decubit dorsal – poate folosi o mana/ brat pentru a se impinge	Folosrste doua brate/ se trage de picioare sau se intoarce catre podea	Incapabil	
12. Se ridica de pe podea	Nu se evidentiaza manevra Gower	Manifesta cel putin una din componentele manevrei Gower descries – in special se intoarce catre podea si/sau foloseste mana (mainile) pe picioare	a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelor, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil	

Activitate	2	1	0	Scor
13. Sta pe calcaie	Sta clar doar pe calcaie cu ambele picioare in acelasi timp (se accepta	Flecteaza soldul si ridica doar antepiciorul	Incapabil	

	sa se miste cativa pasi pentru pastrarea echilibrului)			
14. Sare	Cu ambele picioare in acelasi timp, paraseste solul simultan	Picioarele unul dupa altul (evita) sau nu realizeaza complet desprinderea cu ambele picioare in acelesi timp	Incapabil	
15. Sare pe piciorul drept	Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol	Capabil sa indoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea	Incapabil	
16. Sare pe piciorul stang	Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol	Capabil sa indoaie genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea	Incapabil	
17. Alearga (10 m)	Ambele picioare parasesc solul (fara faza se dublu sprijin in timpul alergarii)	„Alergare Duchenne” / mers rapid	Merge	
TOTAL = / 34				

Timpul RFF (de ridicare de la podea): ____ , ____

Timpul de alergare/ mers pe 10m: ____ , ____

Note:

Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

Nume:	Data testarii: / /
Performanta Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) – Fisa de lucru	

Bratul preferat (folosit la toate testarile): ☐ Drept ☐ Stang								
Extensia cotului ROM: Drept: Stang: exp.: complet = 0° contractura 10° = -10°								
Supinatie ROM: Drept: ☐ Complet ☐ ¾ ☐ ½ ☐ ¼ Stang: ☐ Complet ☐ ¾ ☐ ½ ☐ ¼								
Itemul de intrare A – incepeti cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare. Incercuiți scorul pentru fiecare item. NU INCLUDETI IN SCORUL TOTAL								
Item	Descriere	0	1	2	3	4	5	6
A	Item de intrare	Nicio functie utila a mainii	Poate folosi mana pentru a tine pixul sau pentru a ridica o moneda sau pentru a conduce un scaun rulant electric.	Poate ridica 1 sau 2 maini la gura dar nu poate ridica un pahar ce contine o greutate de 200g la gura.	Poate ridica paharul de plastic ce contine o greutate de 200g la gura folosind 1 sau 2 maini.	Poate ridica simultan ambele brate (la inaltimea umarului cu sau fara compensare) adica cotul indoit sau in extensie.	Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin indoirea coatelor (scurtand circumferinta miscarii/ folosind muschii accesorii)	Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc commplet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului.
Pentru itemul A: Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, incepeti cu itemul 1- pe aceasta pagina Un scor de 1, 2, incepeti cu itemul 7 de pe pagina 2								
Nivel inalt: regiunea umarului								
Item	Descriere	0	1	2	Scor			
1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus	Abductia umerilor, ambele brate deasupra capului „Ridica-ti bratele prin lateral deasupra capului – incerca sa mentii coatele intinse”	Incapabil	Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin flexia coatelor (cu compensare)	Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc commplet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului.				
2	Ridica ambele brate la inaltimea umarului (coatele la inaltimea umarului) „Ridica-ti bratele la nivelul umerilor”	Incapabil	Poate ridica ambele brate la inaltimea umarului, fie una cate una, fie cu coatele indoite (cu compensare)	Ppoate ridica ambele coate la inaltimea umarului fara compensare				
3	Flexia umarului la inaltimea umarului (fara greutati) „Intinde mana si atinge mana mea”	Incapabil	Capabil, cu compensare	Capabil, fara compensare				
4	Flexia umarului la inaltimea umarului cu o greutate de 500g „Intinde-ti mana si atinge mana mea”	Incapabil	Capabil sa ridice greutatea de 500g cu compensare	Capabil sa ridice greutatea de 500g fara compensare				

Anexa 4

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE
MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA NIVELUL
GENEI DISTROFINEI (nmDMD)
privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a), cu CI/BI pacient /părinte/tutore legal al copilului cu CNPdiagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 2 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greață, vărsături. Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește

tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză

Duchenne, și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în **PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVIILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE** aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și în **REGULAMENTUL** de organizare și funcționare a Comisiei de Experți a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului național de boli rare.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și asistenta medicală privind modul de administrare.

Data:
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:

Pacient

Semnătura:

Medic curant:

Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura:

Semnătura