



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 787 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Mărți, 9 august 2022

SUMAR

Pagina

| | |
|---|------|
| Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 2.349/517/2022 privind modificarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora | 3-75 |
|---|------|

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 2.349 din 3 august 2022

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 517 din 4 august 2022

ORDIN

privind modificarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 13.765 din 3.08.2022 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 2.569 din 3.08.2022 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispozițiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I. — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,
Cătălin Vișean,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Adela Cojan

*) Ordinul nr. 2.349/517/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 787 din 9 august 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

MODIFICĂRI

la anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021

1. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

I. Indicații

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă.

II. Criterii de includere**a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):**

- 1) pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiența cardiacă, cu fracție de ejeție redusă, clasa NYHA II, III sau IV:
 - 1.1) în ciuda tratamentului optim cu ACE inhibitori sau sartani
sau
 - 1.2) carora nu li se administrează în prezent inhibitori ECA sau sartani
- 2) Frație de ejeție $\leq 40\%$ (documentată prin ecocardiografie sau RMN);

b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:

Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică decompensată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejeție $\leq 40\%$.

c) Pentru continuarea terapiei, la pacienți aflați pe tratament cronic cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, inițiat în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, la inițiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b), după caz.

III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatice ale potasiului de $>5,4$ mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.
- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie administrat concomitent cu un ACE inhibitor sau un sartan. Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un ACE inhibitor, tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu ACE inhibitor.
- Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.

IV. Administrare

Inițiere: Doza inițială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză inițială de 24 mg / 26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului:

- pacienți cu TAS \geq 100 -110mmHg;
- pacienți cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau sartan, sau care utilizează doze mici din aceste medicamente;
- pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (eGFR 30-60 sau <30 ml/min/1,73m²). Nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Continuare: Doza inițială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

Durata tratamentului – tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului.

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60-90 ml/min și 1,73 m²) nu este necesară ajustarea dozei;
- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min și 1,73 m²) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x2/zi;
- la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min și 1,73 m²), se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x2/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitril/Valsartan.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale și a valorilor serice ale potasiului și creatininei. Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării de Sacubitril/Valsartan.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmatiche ale potasiului sunt $>5,4$ mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

VI. Prescriptori: medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

2. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscriși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă

- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g)/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticocicoidii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau 6-MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eșec la tratament standard, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Colită ulcerativă activă severă la copii între 6 și 17 ani, cu extensie cel puțin E2, aflați în eșec terapeutic la terapia standard - indicație doar pentru influximab.

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru influximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă, forma moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copiii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn
 - copiii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn
- Infliximab - original și biosimilar
 - la adulți și copiii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.
 - NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** – se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2) , la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere
- Vedolizumab
 - La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni.- în b. Crohn și colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
 - În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)
- Ustekinumab
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
 - Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
|-------------------------|---------------------|
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 520 - 4 flacoane |

- Tofacitinib

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9g/dl

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă
- **Infliximab cu administrare subcutanată** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
 - **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
 - În schema de menținere *switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)* la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)
 - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni
 - Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
 - În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial , ulterior se continuă cu administrarea regimului original.
 - Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
 - Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumab**, (original și biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
 - **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
 - Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
 - La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea

tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranța inacceptabilă la tratament.
Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.
 - Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
 - Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
 - La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

3. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM^{**1}, ETANERCEPTUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM^{**1}, INFLIXIMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM^{**1}, IXEKIZUMABUM^{**1}, GUSELKUMABUM^{**1Ω} ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB^{**1} se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM^{**1}, ETANERCEPTUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM^{**1}, INFLIXIMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM^{**1}, IXEKIZUMABUM^{**1}, GUSELKUMABUM^{**1Ω} ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB^{**1}

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);
- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: DAPSA \leq 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < \text{DAPSA} \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28 .

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice tintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocanti de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisivă sintetică, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
 - pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.
4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul

Quantiferon sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de

recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatată la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD).

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a $DAPSA$ ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii $DAPSA$ ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor $TNF\alpha$ (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui **ts-DMARD** (tofacitinib) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanța activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin $DAPSA \leq 4$ sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la

două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criteria de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septic, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice, conform RCP fiecărui produs;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicata, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu

Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

4. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1

I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrului inferior), asociate frecvent cu entesită, dactilită, manifestări extraarticulare (uveită acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boală inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA și SpA ax nr)

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfăcătoare.
- sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.
- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a

pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanți de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamatie activa sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (calcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliită, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durată de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispăre în repaus;
- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliită unilaterală grad 3-4 sau sacroiliită bilaterală grad 2-4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS $\geq 2,5$ (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboseții și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS $\geq 3,5$ (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS $\geq 2,1$ și $< 3,5$ (boală cu activitate înaltă);

- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

- a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax și SA numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
- b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
- c) răspuns inefficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SpAax poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SpAax:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr)
4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

6. **Blocanți de IL17** utilizați în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
 - delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă,
 - delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
 - delta ASDAS $< 1,1$ - ameliorare clinică absentă
2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.
- b) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS $\geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS $< 1,1$; BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS $\leq 1,3$ și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări

sucesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial

al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

- 5. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM^{**1}, CERTOLIZUMABUM^{**1}, RITUXIMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM^{**1}, ABATACEPTUM^{**1} ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB^{**1}, TOFACITINIB^{**1}, UPADACITINIB^{**1} se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM^{1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM^{**1}, CERTOLIZUMABUM^{**1}, RITUXIMABUM^{**1} (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM^{**1}, ABATACEPTUM^{**1} ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB^{**1}, TOFACITINIB^{**1}, UPADACITINIB^{**1}**

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);

- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisie sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisie sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

| A. Afectarea articulară ¹⁾ | Puncte |
|---|--------|
| 1 articulație mare ²⁾ | 0 |
| 2 - 10 articulații mari | 1 |
| 1 - 3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³⁾ | 2 |
| 4 - 10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) | 3 |
| > 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴⁾ | 5 |
| B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁵⁾ | |
| FR și anticorpi anti-CCP negativi | 0 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic | 2 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare | 3 |
| C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁶⁾ | |
| PCR și VSH normale | 0 |
| PCR sau VSH crescute | 1 |
| D. Durata simptomelor ⁷⁾ | |
| < 6 săptămâni | 0 |
| > 6 săptămâni | 1 |
| Note: | |
| 1) afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează. | |
| 2) articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene. | |
| 3) articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene. | |
| 4) se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.). | |
| 5) valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. | |
| 6) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. | |
| 7) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament. | |
| Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor. | |

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:
 - ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
 - azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- $DAS28 \leq 2,6$ = remisiune;
- $DAS28 > 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);
- $DAS28 > 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);
- $DAS28 \geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

| nivel DAS atins | scăderea DAS28 | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | > 1,2 | 0,6 - 1,2 | < 0,6 |
| DAS28 < 3,2 | răspuns bun | răspuns moderat | fără răspuns |
| 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1 | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |
| DAS28 > 5,1 | răspuns moderat | fără răspuns | fără răspuns |

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapierilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisie sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisie sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
- 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs). Definierea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații.

Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C.

Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în

monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF α biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF α după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF α din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;
- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În

cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților de TNF α : adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanercept (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii.

La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximab (original și biosimilar): în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie inițiat cu dozele de infliximab de încărcare, care pot fi administrate intravenos sau subcutanat. Când dozele de încărcare sunt administrate subcutanat, Infliximabum 120 mg trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată, urmat de injecții subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 și 4 săptămâni de la prima injecție, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru inițierea tratamentului dozele de infliximab de încărcare se administrează intravenos, trebuie administrate intravenos 2 perfuzii cu infliximab 3

mg/kg la interval de 2 săptămâni. Primul tratament cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreținere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

B. Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate

fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă ($\text{DAS28} > 3,2$) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de $\text{TNF}\alpha$), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab (original și biosimilar): se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($\text{DAS } 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea $\text{DAS } 28$ cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARDs):

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează

inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1 ;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 ;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei $SDAI = NAD28 + NAT28 +$ evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o data la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criteria de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):
 - 1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
 - 1.2. tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
 - 1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
 - 1.4. sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
 - 1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
 - 1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
 - 1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
 - 1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
 - 1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
 - 1.10. pierderea calității de asigurat;
 - 1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- 2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- 2.2. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 2.3. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- 2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- 2.5. pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- 2.6. pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

6. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel

înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

| | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
|------------------|-------|---------|---------------|---------------|
| Eritem | | | | |
| Indurație | | | | |
| Descuamare | | | | |
| subtotal parțial | | | | |
| factorul A | | | | |
| factor corecție | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |
| Subtotal | | | | |
| PASI | | | | |

| leziuni | | fără | marcate |
|---------|------------|------|---------|
| E | eritem | 0 | 1 2 3 4 |
| I | indurație | 0 | 1 2 3 4 |
| D | descuamare | 0 | 1 2 3 4 |

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSİ, PSSİ, ESİF etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidroclorid de hidrocortizon). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

| Greutate pacient | Doza |
|-------------------------|--|
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |

| | |
|---------|--|
| ≥ 30 kg | Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |
|---------|--|

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E. coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține tinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această tinta terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injecției subcutanate. Locurile de injecție pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injecție. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulti

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injecție a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

| Greutatea corporală la momentul administrării dozei | Doza recomandată |
|---|--|
| < 25 kg | 75 mg |
| 25 to < 50 kg | 75 mg |
| ≥ 50 kg | 150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg) |

*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulti

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

| Greutatea corporală în momentul administrării dozei | Doza recomandată |
|---|------------------|
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60 - ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca țintă IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacientii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni și numai o singură dată.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injecție trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învâjețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

- **Apremilast** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un

program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI \geq 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului

și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

I. metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână

II. acitretin 25 - 50 mg zilnic

III. ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic

IV. fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului **și** îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
 - metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
 - acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
 - ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu actiune intracelulara

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu actiune intracelulara se va face cu respectarea legislatiei in vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu actiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În

cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever.

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ moleculă mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ moleculă mică cu acțiune intracelulară
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.
4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

| | |
|---|--|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | |
| Infecție TBC* | - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| | - hepatita B (AgHBs) |
| | - hepatita C (Ac anti HVC) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice – la 3 luni

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara prin următoarele investigații:

| | |
|---|--|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara

| | |
|--------------------------------------|--|
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice | HLG, VSH |
| | creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | după caz |

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

| | | Monitorizare |
|---|--|--|
| Severitatea bolii | - PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială). | la fiecare 6 luni |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecție TBC | - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA* | Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepad cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA). |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
| | creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT | la fiecare 6 luni |
| | hepatita B (AgHBs) | anual |
| | hepatita C (Ac anti HVC) | anual |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | anual |
| Alte date de laborator semnificative | după caz | după caz |

* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de dezvoltare a tuberculozei trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT \geq 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG \geq 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat \geq 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulara

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu acțiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1**SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume și parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulară**

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ / _ / _ _ _ _

CNP: L L L L L L L L L L L L L L L L

Adresă corespondență/telefon:

.....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA NU Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență:

.....

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

| | DA/NU | Data diagnostic (lună/an) | Tratament actual |
|--|-------|---------------------------|------------------|
| Infecții acute | | | |
| Infecții recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice | | | |
| HTA | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronșic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecțiuni sanguine - descrieți | | | |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/> | | | |
| Reacții postperfuzionale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieți localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|--|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

| Medicament | Doză | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __ / __ / ____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

| | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|--|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI | | | |
| Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MADICUL DERMATOLOG CURANT) | | | |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI | | | |
| PSSI | | | |
| ESIF | | | |

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|--|-------------|-----------------|-----------------------|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemogramă: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA* | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ molecula mica cu actiune intracelulara PROPUS:**INIȚIERE** **Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)**

..... (DCI)

| | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | |

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ molecula mica cu actiune intracelulara (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)**Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)**

..... (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC **Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)****Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) (DCI)**

| | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul National de Psoriazis si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acestuia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de inregistrare consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult**DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermatovenerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.
.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ / _ / _

Anexa Nr. 3**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

| | DA/NU | Data diagnostic (lună/an) | Tratament actual |
|--|-------|------------------------------|------------------|
| Infecții acute | | | |
| Infecții recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronșic | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecțiuni sanguine - descrieți | | | |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/> | | | |
| Reacții postperfuzionale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieți localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doza | Data începerii | Data întreruperii | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat) |
|------------|------|----------------|-------------------|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

| | Doza actuală | Din data de | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU |
|----|--------------|-------------|--|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

| Medicament | Doza | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|--------------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __ / __ / ____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

| | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|---|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI | | | |
| Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali) | | | |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) | | | |
| NAPSI | | | |
| PSSI | | | |
| ESIF | | | |

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|------------------|------|----------|----------------|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemograma: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE** **Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|-----------------------|------|---------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 ÎN 6 LUNI)**Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

X. Complanța la tratament:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric**CONSIMȚĂMÂNT PACIENT****Copilul****CNP copil:** □□□□□□□□□□□□□□**Subsemnații****CNP:** □□□□□□□□□□□□□□**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap. ..., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro
Adresa Centrului pentru relații cu publicul este: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

