

**ORDIN nr. 968 din 30 iulie 2015**

**privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008**

**EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**

**PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL nr. 581 din 3 august 2015**

**Data intrării în vigoare:**

**03 August 2015**

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 8.036/2015 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG. 1.359 din 30 iulie 2015 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Adresa Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale nr. 47.158 din 7 iulie 2015, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. 44.753 din 7 iulie 2015,

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, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 4 alin. (3<sup>1</sup>) lit. l) și m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul dispozițiilor art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ale art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și ale 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**

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 15 cod (A020E): DCI Tiazolidindione se modifică conform anexei nr. 1;

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (A022E): DCI Sitagliptinum se modifică conform anexei nr. 2;

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A028E): DCI Exenatidum se modifică conform anexei nr. 3;

4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E): Protocol de prescriere în diabetul zaharat se modifică conform anexei nr. 4;

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M) se modifică și se înlocuiește cu anexa nr. 5;

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M) se modifică și se înlocuiește cu anexa nr. 6;

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M) se modifică și se înlocuiește cu anexa nr. 7;

8. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M) se modifică și se înlocuiește cu anexa nr. 8;

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 146 cod (N028F) se modifică și se înlocuiește cu anexa nr. 9.

#### ART. II

Directiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, direcțiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

#### ART. III

Anexele nr. 1-9 fac parte integrantă din prezentul ordin.

#### ART. IV

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

p. Ministrul sănătății,

Gabriel Florin Pușcău,

secretar general

Președintele Casei Naționale

de Asigurări de Sănătate,

Vasile Ciurchea

#### ANEXA 1

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr 15 cod (A020E): DCI TIAZOLINDIONE, punctul VIII, "Prescriptori" se modifică și va avea următorul cuprins:

##### "VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate."

#### ANEXA 2

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr 17 cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM, punctul VIII "Medici prescriptori" se modifică și va avea următorul cuprins:

##### "VIII. Medici prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate."

#### ANEXA 3

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr 23 cod (A028E): DCI EXENATIDUM, punctul VIII "Prescriptori" se modifică și va avea următorul cuprins:

##### "VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate."

#### ANEXA 4

La protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (AE01E); PROTOCOL DE PRESCRIERE ÎN DIABETUL ZAHARAT, punctul VIII "Prescriptori" de la Protocoale terapeutice pentru TIAZOLINDIONE, Protocol terapeutic pentru COMPETACT, Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4) și Protocol terapeutic pentru EXENATIDA se modifică și va avea următorul cuprins:

##### "VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandate în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate."

#### ANEXA 5

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1.000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNF alpha (\*\*\*\*Etanerceptum), \*\*\*\*Abatacept

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

##### 1. vârsta:

1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanerceptum și pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abataceptum.

2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:

2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate; și/sau

2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele;

2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: Methotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/kg/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni ori au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta sau Sulfasalazina în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni ori au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta; sau

2.4. boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum);

3. absența contraindicațiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

##### 1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ 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 testul cutanat la tuberculină (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. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6-12 luni (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 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 să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. 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 totali; 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 poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

## II. Schema terapeutică cu agenți biologici

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

- Tratamentul se începe la cazurile indicate cu Etanerceptum în doză de 0,4 mg/kg, administrat subcutanat de două ori pe săptămână, va fi efectuat, potrivit schemei terapeutice, sub supravegherea medicului curant și va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiția ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Dacă la 3 luni de la inițiere nu se înregistrează ameliorarea conform ACR 30 bolnavul va fi declarat nonresponder și se evaluează mai devreme.

- Tratamentul cu Abataceptum este indicat la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR+ sau FR- care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF; la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, Abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1.000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute. După administrarea inițială, abataceptum trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

## III. Evaluarea răspunsului la tratament cu agenți biologici

La pacienții non responderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic.

1. Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP.

### a) Definirea ameliorării:

a.1.  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

a.2.  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

b) Definirea agravării (puseului):

b.1.  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual)

b.2.  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

b.3 cel puțin 2 articulații rămase active.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;

2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate în situ etc.;

3. tuberculoză activă;

4. afecțiuni maligne;

5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III-IV);

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;

7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide)

V. Precauțiuni

Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

Etanerceptum nu se va administra concomitent cu alte medicamente anti-TNF și nici cu alți agenți biologici.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Se recomandă ca bolnavii să fie complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale.

Abataceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este ineficient.

NOTĂ:

1. Medicul curant care are dreptul de a prescrie tratament completează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP).

2. La inițierea tratamentului cu agenți biologici este obligatorie menționarea rezultatului testării Quantiferon TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA = interferon gamma release assay).

2.a Înaintea inițierii tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinării complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinărilor antipneumococică, antivarițică și antihepatita A sau dovada că au prezentat aceste boli

3. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorei legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale

în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se trimite o singură dată.

#### VI. 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, completează personal în dosarul pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea Quantiferon TB este pozitivă. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

Dosarul completat și semnat de către medicul curant se depune la Casa de Asigurări de Sănătate care decontează tratamentul pacientului.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic.

#### ANEXA 6

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M);  
Protocol terapeutic în artropatia psoriazică privind utilizarea agenților biologici Infliximabum\*\*\*\* (original și biosimilar), Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*

#### I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie 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. Artropatia psoriazică 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 artropatie psoriazică este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis):

Artrita definită periferică și/sau afectare axială plus 3 puncte din următoarele:

- psoriazis manifest;
- istoric personal de psoriazis (în absența manifestării curente);
- istoric familial pozitiv pentru psoriazis (în absența psoriazisului manifest și a istoricului personal de psoriazis);
- dactilită;
- reacții osoase juxtaarticulare-periostită;
- absența factorului reumatoid;
- distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în artropatia psoriazică cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita achiliană.

## II. Tratamentul artropatiei psoriazice

- Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) se folosesc pentru controlul durerii și al simptomelor, mai ales în formele cu afectare axială.

- La pacienții cu boală activă și afectare periferică tratamentul cu medicamente de fond remisiv trebuie început cât mai devreme (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- Methotrexatum (MTX) - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână - reprezintă de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat.

- Leflunomidum (LEF) - 20 mg/zi - poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat.

- Sulfasalazinum (SSZ) - doza uzuală 2-3 g/zi - poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat.

- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi.

- Terapia anti TNF alfa.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. În funcție de evoluție, care este monitorizată clinic și biologic, de obicei lunar, dar cel puțin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder sau parțial responder la tratamentul remisiv clasic, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

Criterii de includere a pacienților cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocați de TNF alfa (Infliximabum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*)

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR
2. Boală activă și severă

Boala activă se definește ca prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații dureroase și 66 de articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulație), în cel puțin două ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin o lună împreună cu cel puțin două criterii din următoarele:

a) VSH mai mare 28 mm la o oră;

b) proteina C reactivă (PCR) x 3 valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);

c) evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii (pe scala VAS de 0-100, care notează cu 0 = boala inactivă și 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 și 100;

d) evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii (pe scala VAS de 0-100, care notează cu 0 = boală inactivă și 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 și 100;

e) la inițierea terapiei biologice, medicul curant are obligația să efectueze și evaluarea bolii atât de către medic, cât și de către pacient pe

scala Likert de 1-5, care notează cu 1 = foarte bine, fără simptome, fără limitarea activității normale și 5 = foarte rău, cu simptome severe cu imposibilitatea desfășurării activităților normale (vezi mai jos scala Likert), utilă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

### 3. Lipsa de răspuns la tratamentul remisiv administrat

Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca nonresponder la terapia remisivă clasică în cazul persistenței semnelor și simptomelor de artropatie psoriazică activă, în pofida a cel puțin două cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2-3 g/zi Sulfasalazinum; 3-5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

Înainte de inițierea terapiei cu oricare dintre agenții biologici se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta tuberculoză și reactivarea unei hepatite cronice B, C sau D (în condițiile în care această populație are risc mare de TB și de reactivare mai ales a infecției cronice cu virus hepatitic B, C sau D).

#### 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)  $\geq 5$  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. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6-12 luni (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 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 înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. 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 totali; 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 artropatiei psoriazice poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Scheme terapeutice cu blocanți de TNF alfa

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNF alfa medicul curant va alege un preparat biologic, ținând seama de criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs



în parte și particularitățile pacientului.

1. 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.

2. Etanerceptum\*\*\*\*: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

3. Adalimumabum\*\*\*\*: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

4. Golimumabum\*\*\*\*: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună 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 crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

Toți blocanții de TNF alfa se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (sau ca alternativă Leflunomidum, Sulfasazalzinum ori Cyclosporinum în caz de intoleranță digestivă, reacții adverse sau indisponibilitate pe piața farmaceutică a Methotrexatum).

În cazul în care preparatul blocant TNF alfa nu se folosește asociat cu un remisiv sintetic din motive obiective, justificate și documentate, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, monoterapia biologică, pe care o va justifica cu documente medicale.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa 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 6 luni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin:

a) indicele compozit numit PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (Criteriile de răspuns în artropatia psoriazică). Acesta include:

- numărul de articulații dureroase din 68 evaluate;
- numărul de articulații tumefiate din 66 evaluate;
- evaluarea bolii pe scară Likert (1-5) de către pacient;
- evaluarea bolii pe scara Likert (1-5) de către medic;

b) modificarea reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR)

Responder

Pacientul este considerat responder și poate continua tratamentul cu condiția existenței unui răspuns terapeutic, definit ca:

A. Răspuns PsARC, adică ameliorarea a cel puțin 2 parametrii din cei 4 menționați în PsARC (între care cel puțin unul trebuie să fie scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui alt parametru urmărit.

B. Ameliorarea reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR)

1. Ameliorarea se definește prin:

1.1. scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (nr. de articulații dureroase, nr. de articulații tumefiate din 68, respectiv 66 evaluate);

1.2. scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale pe scala Likert (1-5) (pacient și medic);

2. Înrăutățirea se definește prin:

2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. de articulații dureroase, nr. de articulații tumefiate din 68, respectiv 66 evaluate);

2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale pe scala Likert (1-5) (pacient și medic).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca nonresponder la tratamentul administrat.

Remisiunea

Este definită prin absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale ale VSH și PCR.

Nonresponder

Pacientul este considerat nonresponder dacă după 6 luni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutățire. La pacienții nonresponderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa.

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 6 luni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

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 absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale ale VSH și PCR) la 2 evaluări consecutive la interval de 6 luni, se indică ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv. 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.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

Infliximabum (original, 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;

Etanerceptum pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Adalimumabum 40 mg injectabil subcutan - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Golimumabum 50 mg injectabil subcutan - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF alfa a pacienților:

1. pacienți cu infecții severe, precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste; artrite septice pe o articulație nativă sau protezată în ultimele 12 luni;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumabum sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea pentru agenții TNF menționați (Infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);
7. afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;
8. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
9. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF a;
10. blocanții TNF folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC sau VHB/VHD, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă;

11. terapia PUVA cu doze mai mari de 1.000 jouli;
12. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
13. pierderea calității de asigurat;
14. în cazul nonaderenței la tratament, medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

### 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, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de artropatie psoriazică 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 nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală [NAD, NAT, VAS (pacient, medic), Likert (pacient, medic), deficite funcționale];
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru VHB, VHC și VHD, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumire comercială, precizând doza și schema terapeutică.

Scala VAS și scala Likert de evaluare a bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secției de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, având obligația de a păstra copii de pe documentele-sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

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 DCI 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 (DCI 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, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Cade în sarcina medicului curant să păstreze originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice).

Scara Likert pentru Artropatia psoriazică

Pacient: "Luând în considerare toate aspectele prin care artrita vă afectează, cum vă simțiți astăzi?"

[ 1 ] -> [ 2 ] -> [ 3 ] -> [ 4 ] -> [ 5 ] |

Foarte bine		Foarte rău	
Fără simptome		Cu simptome severe	
Fără limitarea activităților normale		Imposibilitatea desfășurării activităților normale	

Medic: "Luând în considerare toate aspectele prin care artrita afectează pacientul dvs., cum considerați că se simte astăzi?"

[ 1 ] -> [ 2 ] -> [ 3 ] -> [ 4 ] -> [ 5 ] |

Foarte bine		Foarte rău	
Fără simptome		Cu simptome severe	
Fără limitarea activităților normale		Imposibilitatea desfășurării activităților normale	

## ANEXA 7

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M): Protocol terapeutic în spondilita anchilozantă privind utilizarea agenților biologici: Infliximabum\*\*\*\* (original și biosimilar), Etanerceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*

### I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatorie cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5%-1%), debutul la vârste tinere (18-30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;

2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5-10 ani.

3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

### II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare);

b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;

- durere;

- nivel de funcționalitate/dizabilitate;

- afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei;

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);

d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- Sulfasalazinum - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2-3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- Terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu spondilită anchilozantă, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanți de TNFalfa (Infliximabum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispăre în repaus;

b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;

c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;

d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic sau prezența de leziuni active (acute) pe IRM reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă 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 ≥ 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) care 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, oboselii 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 ASDAI).

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 întrebarea nr. 3 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 ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă)
- ASDAS ≥ 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 pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazinum în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2-3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de corticosteroid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extraarticulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti TNFalfa 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 spondilită anchilozantă 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 tuberculina (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). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6-12 luni (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 spondilitei anchilozante 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 screening-ul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. 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 totali; 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 spondilitei anchilozante poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

### Scheme terapeutice cu blocanți de TNFalfa

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocanți TNFalfa medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. Infliximabum (original și biosimilar)\*\*\*\*: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY 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.

2. Etanerceptum\*\*\*\*: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

3. Adalimumabum\*\*\*\*: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat.

4. Golimumab\*\*\*\*: indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY, 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 subcutan o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

### Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNFalfa

Evaluarea răspunsului la tratament se face inițial la 3 luni de tratament efectiv și ulterior la 6 luni ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (DeltaASDAS)

- Delta ASDAS  $\geq$  1,1 - Ameliorare clinică importantă
- Delta ASDAS  $\geq$  2 - Ameliorare clinică majoră
- Delta ASDAS < 1,1 - Ameliorare absentă

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului se face dacă:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul inițierii terapiei;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50% față de valoarea de la inițierea tratamentului;
- c) Delta ASDAS  $\geq 1,1$  sau boala cu activitate medie ASDAS  $>1,3$  și  $< 2,1$  acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS  $\leq 1,3$  (boală inactivă).

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

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

Se consideră cazul ca non responder dacă: 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.

În această situație se impune schimbarea terapiei biologice cu un alt blocant TNF. În această situație o nouă evaluare se va face la 3 luni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului anti TNFalfa. În caz de discordanțe între valorile ASDAS și Delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și Delta ASDAS.

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 succesive (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.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

Infliximabum (original, 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;

Etanerceptum pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - 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/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Adalimumabum 40 mg injectabil subcutan se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Golimumabum 50 mg injectabil subcutan se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNFalfa a pacienților:

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste artrite septice pe o articulație nativă sau protezată în ultimele 12 luni;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumab sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul



DCI infliximabum);

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea pentru agenții TNF menționați (infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);
7. afecțiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;
8. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
9. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF alfa;
10. blocanții TNF alfa se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC sau VHB, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog sau infecționist și cu monitorizare atentă;
11. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
12. pierderea calității de asigurat;
13. în cazul nonaderenței la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

### 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, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor NY;
- 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, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru VHB, VHC, VHD avizul medicului gastroenterolog/infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteoarticulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumire comercială, precizând doza și schema terapeutică.

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 impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicația tratamentului biologic va fi în mod

explicit avizată (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secției de reumatologie/ compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, având obligația de a păstra copii după documentele-sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

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 DCI 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 (DCI 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, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Cade în sarcina medicului curant să păstreze originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice).

#### ANEXĂ

la protocol

Modalitate de completare chestionar BASDAI

Versiunea românească a indexului BASDAI

(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

Vă rugăm marcați cu un X pe următoarele scale (0-10 cm). Dacă simptomele dumneavoastră (durere, oboseală) au avut variații, marcați numărul care indică media severității acestora.

Cum au fost în ultima săptămână?

1. Care a fost gradul oboselii pe care ați resimțit-o?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

absentă

foarte severă

2. Cum ați descrie durerea de coloană cervicală, toracală sau lombară?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

absentă

foarte severă

3. Cum au fost per ansamblu durerile și tumefacțiile pe care le-ați avut la nivelul articulațiilor periferice?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

absentă foarte severă

4. Cum ați resimțit durerea la atingere sau presiune la nivelul zonelor dureroase (entezelor)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

absentă foarte severă

5. Cum ați resimțit redoarea (înțepeneala) de dimineață, după ce vă trezeți?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

absentă foarte severă

6. Cât timp apreciați că durează redoarea (înțepeneala), dimineața?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

absentă foarte severă

### ANEXA 8

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): Protocol terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici: Infliximabum\*\*\*\* (original și biosimilar), Etanerceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\*, Rituximabum\*\*\*\*, Tocilizumabum\*\*\*\*, Abataceptum\*\*\*\*.

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici/Definirea remisiunii bolii

Poliartrita reumatoidă (PR) 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 bolnavi 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 poliartrită reumatoidă fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile.

A. Afectarea articulară (nu se evaluează: prima MCF, prima MTF și IFD!)		
1 articulație mare (articulații mari sunt: umerii, coate, șold, genunchii, tibio-tarsienele)	0	
2-10 articulații mari	1	
1-3 articulații mici (+/- afectare articulații mari) (articulații mici sunt: MCF, IFP, MTF, IF a policelui, RCC)	2	
4-10 articulații mici (+/- afectare articulații mari)	3	
> 10 articulații (cel puțin o articulație mică)	5	
B. Serologie (cel puțin un test este necesar pentru diagnostic)		
FR și Ac anti CCP negativi	0	
FR sau Ac anti CCP pozitivi în titru mic	2	
FR sau Ac anti CCP pozitivi în titru mare (valori mai mari de 3 ori limita superioară a normalului)	3	
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test este necesar pentru diagnostic)		
CRP și VSH normale	0	
CRP sau VSH crescute	1	
D. Durata simptomelor		
< 6 săptămâni	0	
> 6 săptămâni	1	

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

- vârsta tânără la debut (< 45 ani);
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al Ac anti CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate radiologic (cu dovada existenței acestora);
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extraarticulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculita).

II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică

Tratamentul remisiv (de fond) al PR este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:3-5): terapii remisive sau modificatoare de boală [Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)], care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenționale (csDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013 (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2013; 0:1-18) tratamentul cu remisive 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). 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:

- Methotrexat (MTX) - 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. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron);

- Leflunomid (LEF) - utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la MTX, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- Sulfasalazina (SSZ) - utilizat ca alternativă la MTX 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 până la 3g/zi (funcție de toleranță);

- Hydroxychloroquina (HCQ) - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: MTX, LEF, SSZ), din cauza eficacității relative mai mici utilizarea sa ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara MTX, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică, 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 (CSA), în doză uzuală de 3-5 mg/kgc/zi;
- Azathioprina (AZT), în doză uzuală de 100 mg/zi.

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

Corticosteroizii în doze mici ( $\leq 7,5$  mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asocieri cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale) timp de până la 6 luni, 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 (DAS 28).

Indicele cumulativ DAS 28 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 PCR cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS 28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS 28  $\leq 2,6$  = remisiune;
- DAS 28  $> 2,6$  și  $\leq 3,2$  = activitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS 28  $> 3,2$  și  $< 5,1$  = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS 28  $\geq 5,1$  = activitate ridicată a bolii (HDA).

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluție a bolii. 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 nonresponder sau parțial responder la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

Pacienții cu PR activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic.

În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai 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);
- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS 28.

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 agenți biologici Infliximabum\*\*\*\* (original și biosimilar), Etanerceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\*, Rituximabum\*\*\*\*, Tocilizumabum\*\*\*\*, Abataceptum\*\*\*\*.

Pentru includerea unui pacient cu PR în terapia biologică este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de PR 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 (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Dintre factorii de prognostic nefavorabil este obligatorie prezența următorilor: vârsta, titru crescut Ac anti CCP, valori mari PCR, prezența eroziunilor evidențiabile pe radiografia de mâini.

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 DAS 28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS 28 cu oricare dintre cei 2 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 PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). 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, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice

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

Definirea unui caz ca fiind nonresponder 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 respectiv. La momentul evaluării activității bolii în vederea indicației de tratament biologic este necesar ca pacientul să primească terapie remisivă sintetică, iar aceasta să fi fost administrată continuu, în doze maxime, în ultimele 24 de săptămâni dinaintea evaluării.

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 2 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

## 1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu PR 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 tuberculina (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). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculină), de obicei la 6-12 luni (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 înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. 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 totali; 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 poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD și VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici

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

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), Rituximab.

Tratamentul biologic 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 efectiv.

Orice terapie biologică (inclusiv Tocilizumabum) se administrează asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săpt.), care este menținut și după inițierea biologicului. 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. De menționat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situații



excepționale, în monoterapie: Etanerceptum, Adalimumabum, Certolizumabum.

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);
- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS 28;
- indicele cumulativ DAS 28 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 2 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: 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 DAS 28 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 DAS 28 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. Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care NU înregistrează NICIO ameliorare după inițierea terapiei, iar ca parțial responderi, cei care înregistrează un răspuns, care însă NU îndeplinește criteriile de obiectiv terapeutic (respectiv, după caz, remisiunea bolii sau activitatea ei joasă) și criteriul de răspuns bun EULAR.

Schimbarea terapiei biologice: la pacienții nonresponderi sau parțial responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni:

- un alt inhibitor TNF (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listați în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar), 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);
- rituximab;
- abatacept;
- tocilizumab.

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 remisie la LDA) sau de la LDA la MDA, se impune schimbarea terapiei administrate.

A. Clasa blocanților de TNF alpha: Infliximabum\*\*\*\* (original și

biosimilar), Etanerceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\*

1. Infliximabum (original și biosimilar): se utilizează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, 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.

2. Etanerceptum: 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 MTX, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Adalimumabum: se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumabum: se utilizează asociat cu MTX 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 subcutan lunar în aceeași dată a lunii. În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Certolizumabum: se utilizează asociat cu MTX în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutan 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. În cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

#### B. Clasa blocanților costimulării limfocitelor T-Abataceptum:

Se utilizează asociat cu Methotrexatum; în cazul în care nu se folosește asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

Abatacept s.c. trebuie administrat săptămânal în doză de 125 mg sub formă de injecție subcutanată indiferent de greutatea corporală.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - Tocilizumabum: se administrează asociat cu MTX, 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
- 71-74 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

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 CD-20: Rituximabum

Tratamentul cu Rituximab (RTX) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă, și
- care prezintă un răspuns inadecvat (nonresponderi) sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici, apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie (DAS 28 > 3,2).

În situații particulare menționate mai jos, Rituximab 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;
- TBC latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprolaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab se administrează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care RTX nu poate fi asociat cu MTX, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu RTX constă în două perfuzii intravenoase de 1.000 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 RTX) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu RTX. Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament pacientul este considerat responder și 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 (DAS 28  $\geq$  3,2); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu  $\geq$  1,2, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

Atitudinea la pacienții cu PR 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 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  $\leq$  1
- \* numărul articulațiilor tumefiate  $\leq$  1
- \* proteina C reactivă  $\leq$  1 mg/dl
- \* aprecierea globală de către pacient  $\leq$  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.

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 conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval 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.

Reducerea expunerii la terapia biologică se face după cum urmează:

- 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, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.

- Etanerceptum: 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.

- Adalimumabum: 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- Golimumabum: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- Certolizumabum: 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.

- Abataceptum: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- Tocilizumabum: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- Rituximabum: 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)).

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

1. pacienți cu infecții severe 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 impune avizul medicului infecționist/gastroenterolog;

3. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

4. antecedente de hipersensibilitate la infliximab (original sau biosimilar), etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, tocilizumab, rituximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

5. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum original sau biosimilar);

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. sarcina/alăptarea; pentru toate preparatele biologice se va utiliza contracepție adecvată, lipsa acesteia constituind o contraindicație a

aplicării tratamentului;

8. afecțiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;

9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

11. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

12. pierderea calității de asigurat;

13. în cazul nonaderenței la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

### 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, completează personal dosarul pacientului, care conține date despre:

- 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 screeningului pentru TBC (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru VHB și VHC, VHD, avizul medicului gastroenterolog/infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante, conform fișei de evaluare;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde a fost realizat;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)
- preparatul biologic recomandat: DCI și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică.

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 se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de inițiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicația tratamentului biologic va fi în mod explicit AVIZATĂ (cu semnătură, parafă) de șeful de secție sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare, sau după caz, al secției de reumatologie/ compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția

Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

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 DCI 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 (DCI 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, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Cade în sarcina medicului curant să păstreze originalul dosarului pacientului, împreună cu toate documentele anexate (evaluări clinice și de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă față de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice).

#### ANEXA 9

Protocolul terapeutic corespunzător poziției  
nr. 146 cod (N028F); DCI PALIPERIDONUM,

#### I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), cu consecințe asupra funcționării globale a pacientului. Evoluția bolii este cronică și necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieții.

#### II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

#### III. Stadializarea afecțiunii

Perioadă de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

#### IV. Forme farmaceutice

#### A. Comprimate cu eliberare prelungită

#### 1. Indicații

Tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste, precum și tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulți.

Este singurul antipsihotic atipic care are indicație în tratamentul tulburării schizoafective.

#### 2. Dozare

Doza medie recomandată pentru tratamentul schizofreniei la adulți este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi. Ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.

#### 3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

#### 4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 1-2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc-beneficiu pentru fiecare caz în parte.

#### 5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

#### 6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.

B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - Paliperidonum palmitat

#### 1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabilizați cu paliperidonă sau risperidonă.

#### 2. Dozare

Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreținere este de 75 mg o dată pe lună, cu limite între 25 și 150 mg.

#### 3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

#### 4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

#### 5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

#### 6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.

-----