ORDIN Nr. 968/524 din 30 iulie 2015

privind modificarea şi completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂŢII - Nr. 968

CASA NAŢIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE - Nr. 524

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 581 din 3 august 2015

Văzând Referatul de aprobare nr. N.B. 8.036/2015 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. DG. 1.359 din 30 iulie 2015 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi Adresa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale nr. 47.158 din 7 iulie 2015, înregistrată la Ministerul Sănătăţii cu nr. 44.753 din 7 iulie 2015,

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 4 alin. (3^1) lit. l) şi m) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare,

în temeiul dispoziţiilor art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, ale art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

**ministrul sănătăţii** şi **preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate** emit următorul ordin:

ART. I

Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie 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 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare, se modifică şi se completează după cum urmează:

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

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

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

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

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 104 cod (L039M) se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 5;

6. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105 cod (L040M) se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 6;

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106 cod (L041M) se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 7;

8. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108 cod (L043M) se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 8;

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 146 cod (N028F) se modifică şi se înlocuieşte cu anexa nr. 9.

ART. II

Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, direcţiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi 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 sănătăţii,

**Gabriel Florin Puşcău,**

secretar general

Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

**Vasile Ciurchea**

ANEXA 1

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

"VIII. Prescriptori

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

ANEXA 2

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

"VIII. Medici prescriptori

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

ANEXA 3

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

"VIII. Prescriptori

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

ANEXA 4

**La protocolul terapeutic corespunzător poziţiei 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) şi Protocol terapeutic pentru EXENATIDA se modifică şi va avea următorul cuprins:**

"VIII. Prescriptori

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

ANEXA 5

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

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1.000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

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

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

1.1. pacienţi cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanerceptum şi pacienţi cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abataceptum.

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

2.1. cel puţin 5 articulaţii tumefiate; şi/sau

2.2. cel puţin 3 articulaţii cu mobilitatea diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele;

2.3. prezenţa 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 depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni ori au prezentat reacţii adverse inacceptabile la acesta sau Sulfasalazina în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni ori au prezentat reacţii 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 reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum);

3. absenţa contraindicaţiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice**

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculină (TCT) >/= 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia 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 acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor 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

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C şi D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea 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 iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune **avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie**, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB, VHD şi VHC la pacienţii 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 agenţi biologici**

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile 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 şi va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiţia ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Dacă la 3 luni de la iniţiere nu se înregistrează ameliorarea conform ACR 30 bolnavul va fi declarat nonresponder şi se evaluează mai devreme.

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

**III. Evaluarea răspunsului la tratament cu agenţi biologici**

La pacienţii non responderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie 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 evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP.

a) Definirea ameliorării:

a.1. >= 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

a.2. >= 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

b) Definirea agravării (puseului):

b.1. >= 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual)

b.2. >= 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

b.3 cel puţin 2 articulaţii rămase active.

**IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:**

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

2. infecţii severe precum: sepsis, abcese, infecţii oportuniste, infecţie a unei proteze articulare aflate in situ etc.;

3. tuberculoză activă;

4. afecţiuni maligne;

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

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like;

7. reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi (anafilaxie, reacţii anafilactoide)

**V. Precauţiuni**

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

Etanerceptum nu se va administra concomitent cu alte medicamente anti-TNF şi nici cu alţi agenţi biologici.

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

Se recomandă ca bolnavii sa fie complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale.

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

NOTĂ:

1. Medicul curant care are dreptul de a prescrie tratament completează fişa pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP).

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

2.a Înaintea iniţierii tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinării complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinărilor antipneumococica, antivaricelă şi antihepatita A sau dovada că au prezentat aceste boli

3. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.

Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, completează personal în dosarul pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea Quantiferon TB este pozitivă. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către părinte sau tutorele legal.

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

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea pediatrie, cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic.

ANEXA 6

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

**I. Definiţia afecţiunii/Stadializarea afecţiunii**

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. Artropatia psoriazică este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

Diagnosticul cert de artropatie psoriazică este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis):

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

- psoriazis manifest;

- istoric personal de psoriazis (în absenţa manifestării curente);

- istoric familial pozitiv pentru psoriazis (în absenţa psoriazisului manifest şi a istoricului personal de psoriazis);

- dactilită;

- reacţii osoase juxtaarticulare - periostită;

- absenţa 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 şi al simptomelor, mai ales în formele cu afectare axială.

- La pacienţii cu boală activă şi afectare periferică tratamentul cu medicamente de fond remisive 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 excepţia 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 funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. În funcţie de evoluţie, care este monitorizată clinic şi biologic, de obicei lunar, dar cel puţin 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 şi poate încadra cazul ca nonresponder sau parţial responder la tratamentul remisiv clasic, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

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

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR

2. Boală activă şi severă

Boala activă se defineşte ca prezenţa a cel puţin 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii dureroase şi 66 de articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulaţie), în cel puţin două ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puţin o lună împreună cu cel puţin 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 evoluţia bolii (pe scala VAS de 0 - 100, care notează cu 0 = boala inactivă şi 100 = boală foarte activă), cu un scor între 60 şi 100;

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

e) la iniţierea terapiei biologice, medicul curant are obligaţia să efectueze şi evaluarea bolii atât de către medic, cât şi de către pacient pe scala Likert de 1 - 5, care notează cu 1 = foarte bine, fără simptome, fără limitarea activităţii normale şi 5 = foarte rău, cu simptome severe cu imposibilitatea desfăşurării activităţilor 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 persistenţei semnelor şi simptomelor de artropatie psoriazică activă, în pofida a cel puţin 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 puţin 12 săptămâni fiecare.

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice**

Înaintea iniţierii terapiei cu oricare dintre agenţii biologici se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta tuberculoză şi reactivarea unei hepatite cronice B, C sau D (în condiţiile în care această populaţie are risc mare de TB şi de reactivare mai ales a infecţiei cronice cu virus hepatitic B, C sau D).

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi 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 iniţia 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 acelaşi test care a fost folosit iniţial).

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

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C şi D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea 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 iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a artropatiei psoriazice poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB, VHD şi VHC la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**Scheme terapeutice cu blocanţi de TNF alfa**

La pacienţii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNF alfa medicul curant va alege un preparat biologic, ţinând seama de criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte şi particularităţile pacientului.

**1. Infliximabum (original, biosimilar)\*\*\*\*:** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 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 aceeaşi dată a lunii. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.

Toţi blocanţii de TNF alfa se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (sau ca alternativă Leflunomidum, Sulfasazalzinum ori Cyclosporinum în caz de intoleranţă digestivă, reacţii adverse sau indisponibilitate pe piaţa farmaceutică a Methotrexatum).

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

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNF alfa**

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii 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 articulaţii dureroase din 68 evaluate;

- numărul de articulaţii 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 reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, PCR)

**Responder**

Pacientul este considerat responder şi poate continua tratamentul cu condiţia existenţei unui răspuns terapeutic, definit ca:

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

B. Ameliorarea reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, PCR)

1. Ameliorarea se defineşte prin:

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

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

2. Înrăutăţirea se defineşte prin:

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

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

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

**Remisiunea**

**Este definită prin absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale ale VSH şi PCR.**

**Nonresponder**

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

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii 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 pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (**definită prin absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale ale VSH şi 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 evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială 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 creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări;

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

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

**Golimumabum** 50 mg injectabil subcutan - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere din tratamentul cu blocanţi de TNFα a pacienţilor:**

1. pacienţi cu infecţii severe, precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste; artrite septice pe o articulaţie nativă sau protezată în ultimele 12 luni;

2. pacienţi cu insuficienţă 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 excipienţii 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 agenţii TNF menţionaţi (Infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);

7. afecţiuni maligne, exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate şi tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;

8. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

9. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNFα;

10. blocanţii TNF folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC sau VHB/VHD, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog/boli infecţioase şi cu monitorizare atentă;

11. terapia PUVA cu doze mai mari de 1.000 jouli;

12. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

13. pierderea calităţii de asigurat;

14. în cazul nonaderenţei 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- starea clinică actuală [NAD, NAT, VAS (pacient, medic), Likert (pacient, medic), deficite funcţionale];

- nivelul reactanţilor 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 şi VHD, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare;

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: DCI şi denumire comercială, precizând doza şi schema terapeutică.

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

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicaţia tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de şeful de secţie sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secţiei de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, având obligaţia de a păstra copii de pe documentele-sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi 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 declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului 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 şi de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).

**Scara Likert pentru Artropatia psoriazică**

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

\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_

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

|\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Foarte bine | | Foarte rău |

| Fără simptome | | Cu simptome severe |

| Fără limitarea | | Imposibilitatea |

| activităţilor normale| | desfăşurării |

| | | activităţilor normale|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

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

\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_

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

|\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Foarte bine | | Foarte rău |

| Fără simptome | | Cu simptome severe |

| Fără limitarea | | Imposibilitatea |

| activităţilor normale| | desfăşurării |

| | | activităţilor normale|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

ANEXA 7

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

**I. Definiţia afecţiunii**

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

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

2. evoluţie rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienţi şi invaliditatea a 80% dintre pacienţi după 10 ani; speranţa de viaţă a pacienţilor este redusă cu 5 - 10 ani.

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

**II. Tratamentul spondilitei anchilozante**

Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de:

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

b) simptomatologia pacientului şi factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamaţie;

- durere;

- nivel de funcţionalitate/dizabilitate;

- afectare a articulaţiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei;

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidităţi, medicaţie concomitentă);

d) dorinţele şi expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienţilor cu spondilartrite. Evaluarea eficacităţii 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 indicaţie în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influenţează evoluţia formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- Terapia biologică a modificat prognosticul pacienţilor cu spondilită anchilozantă, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activităţii bolii, ci şi oprirea evoluţiei bolii într-un stadiu avantajos, permiţând reintegrarea socială a pacienţilor tineri condamnaţi la invaliditate, cu scăderea costurilor totale şi în special a celor indirecte datorate handicapului şi echilibrarea balanţei cost/beneficiu.

**Criterii de includere a pacienţilor cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanţi de TNFα (Infliximabum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Etanerceptum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*):**

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

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

b) limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal;

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

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

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezenţa criteriului imagistic asociat cel puţin unui criteriu clinic.

**2. Boala activă şi severă**

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puţin 4 săptămâni şi ASDAS >/= 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h şi/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/tumefacţia articulaţiilor 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 = absenţa durerii, oboselii şi 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 şi 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 şi tumefacţiile articulare resimţite de pacient cuantificate prin întrebarea nr. 3 din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/l)

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

- ASDAS >/= 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă)

- ASDAS >/= 2,1 şi < 3,5 (boală cu activitate înaltă)

- ASDAS > 1,3 şi < 2,1 (boală cu activitate medie)

- ASDAS </= 1,3 (boală inactivă)

**3. Eşecul terapiilor tradiţionale**

a) cel puţin 2 AINS administrate continuu, cel puţin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienţii cu forme axiale. Pacienţii cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

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

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

**4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extraarticulare reprezintă factori adiţionali ce permit administrarea terapiei anti TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 şi 2,5.**

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice**

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienţii testaţi 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 iniţia 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 acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screening-ul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C şi D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea 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 iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune **avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie**, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a spondilitei anchilozante poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu VHB, VHD şi VHC la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**Scheme terapeutice cu blocanţi de TNFα**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNFα medicul curant va alege, în funcţie de particularităţile cazului şi 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 şi biosimilar)\*\*\*\*:** indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 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 aceeaşi dată a lunii subcutanat. La pacienţii 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 aceeaşi dată a lunii.

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNFα**

Evaluarea răspunsului la tratament se face iniţial la 3 luni de tratament efectiv şi ulterior la 6 luni ţinând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferenţă între ASDAS-ul anterior şi cel actual (Δ ASDAS)

- Δ ASDAS >/= 1,1 - Ameliorare clinică importantă

- Δ ASDAS >/= 2 - Ameliorare clinică majoră

- Δ ASDAS < 1,1 - Ameliorare absentă

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

**Continuarea tratamentului** se face dacă:

a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI faţă de momentul iniţierii terapiei;

b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH şi/sau CRP cu peste 50% faţă de valoarea de la iniţierea tratamentului;

c) Δ ASDAS >/= 1,1 sau boala cu activitate medie ASDAS > 1,3 şi < 2,1 acceptată doar în primul an de tratament, ţintă fiind ASDAS </= 1,3 (boală inactivă).

Acest profil se raportează faţă de iniţiere sau faţă de evaluarea anterioară.

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

**Se consideră cazul ca non responder** dacă: ASDAS >/= 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) şi/sau Δ ASDAS < 1,1, BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4), VSH şi/sau CRP > 50% faţă de momentul iniţierii tratamentului.

În această situaţie se impune **schimbarea terapiei biologice cu un alt blocant TNF**. În această situaţie o nouă evaluare se va face la 3 luni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate după schimbări succesive ale agenţilor biologici duce la oprirea tratamentului anti TNFα. În caz de discordanţe între valorile ASDAS şi Δ ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS şi Δ ASDAS.

**Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS </= 1,3 şi valori normale VSH şi 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 evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială 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 creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări;

**Etanerceptum** pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutan - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

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

**Golimumabum** 50 mg injectabil subcutan se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere din tratamentul cu blocanţi de TNFα a pacienţilor:**

1. pacienţi cu infecţii severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste artrite septice pe o articulaţie nativă sau protezată în ultimele 12 luni;

2. pacienţi cu insuficienţă 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 excipienţii 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 agenţii TNF menţionaţi (infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);

7. afecţiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate şi tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu;

8. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

9. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNFα;

10. blocanţii TNFα se folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC sau VHB, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului gastroenterolog sau infecţionist şi cu monitorizare atentă;

11. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

12. pierderea calităţii de asigurat;

13. în cazul nonaderenţei 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor NY;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcţionale);

- BASDAI, ASDAS;

- nivelul reactanţilor 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/infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare;

- evaluarea gradului de leziuni osteoarticulare (imagistic: radiologic/IRM);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: DCI şi denumire comercială, precizând doza şi schema terapeutică.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicaţia tratamentului biologic va fi în mod explicit avizată (cu semnătură, parafă) de şeful de secţie sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare sau, după caz, al secţiei de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, având obligaţia de a păstra copii după documentele-sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi 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 declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului 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 şi de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia 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 marcaţi cu un X pe următoarele scale (0 - 10 cm). Dacă simptomele dumneavoastră (durere, oboseală) au avut variaţii, marcaţi numărul care indică media severităţii acestora.

Cum au fost în ultima săptămână?

1. Care a fost gradul oboselii pe care aţi resimţit-o?

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | | | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

absentă foarte severă

2. Cum aţi 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 şi tumefacţiile pe care le-aţi avut la nivelul articulaţiilor periferice?

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | | | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

absentă foarte severă

4. Cum aţi resimţit 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 aţi resimţit redoarea (înţepeneala) de dimineaţă, după ce vă trezeaţi?

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | | | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

absentă foarte severă

6. Cât timp apreciaţi că durează redoarea (înţepeneala), dimineaţa?

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | | | | | | | | |

|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|

absentă foarte severă

ANEXA 8

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

**I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici/Definirea remisiunii bolii**

**Poliartrita reumatoidă (PR)** reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi 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 faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa 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 şi IFD!) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| 1 articulaţie mare (articulaţii mari sunt: umerii, coate, şold, | 0 |

| genunchii, tibio-tarsienele) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| 2 - 10 articulaţii mari | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| 1 - 3 articulaţii mici (+/- afectare articulaţii mari) | 2 |

| (articulaţii mici sunt: MCF, IFP, MTF, IF a policelui, RCC) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| 4 - 10 articulaţii mici (+/- afectare articulaţii mari) | 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| > 10 articulaţii (cel puţin o articulaţie mică) | 5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **B. Serologie (cel puţin un test este necesar pentru diagnostic)** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| FR şi 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 | 3 |

| limita superioară a normalului) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test este necesar pentru** | |

| **diagnostic)** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| CRP şi VSH normale | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| CRP sau VSH crescute | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| **D. Durata simptomelor** | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| < 6 săptămâni | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

| > 6 săptămâni | 1 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_|

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi 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 reactanţilor de fază acută: PCR > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;

- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate);

- eroziuni evidenţiate radiologic (cu dovada existenţei acestora);

- status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);

- prezenţa manifestărilor extraarticulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculita).

**II. Tratamentul remisiv al PR, evaluare, criterii de includere şi 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 convenţionale (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 convenţionale** reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

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

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

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

- **Methotrexat (MTX)** - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (sc sau im) a MTX trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron);

- **Leflunomid (LEF)** - utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii 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 pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);

- **Hydroxychloroquina (HCQ)** - utilizat de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: MTX, LEF, SSZ), din cauza eficacităţii relative mai mici utilizarea sa ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara MTX, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică, doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:

- **Ciclosporina A (CSA)**, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;

- **Azathioprina (AZT)**, în doză uzuală de 100 mg/zi.

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

**Corticosteroizii** în doze mici (</= 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale) timp de până la 6 luni, însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

**Evaluarea activităţii bolii**

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS 28).

**Indicele cumulativ DAS 28** cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;

- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;

- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ.

În evaluarea semnificaţiei DAS 28 se ţine cont de următoarele definiţii:

- DAS 28 </= 2,6 = remisiune;

- DAS 28 > 2,6 şi </= 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);

- DAS 28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);

- DAS 28 >/= 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluţie a bolii. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea 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 şi poate încadra cazul ca nonresponder sau parţial responder la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

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

În vederea iniţierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate ai bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);

- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);

- redoarea matinală (în minute);

- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii 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 aplicaţia informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

**Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţi biologici Infliximabum\*\*\*\* (original şi 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) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2.b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Dintre factorii de prognostic nefavorabil este obligatorie prezenţa următorilor: vârsta, titru crescut Ac anti CCP, valori mari PCR, prezenţa eroziunilor evidenţiabile pe radiografia de mâini.

Pentru oricare categorie [(2.a) şi 2.b)], pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

- 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate);

- şi 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 aplicaţiei on-line Registrul Român de Boli Reumatice) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS 28 cu oricare dintre cei 2 reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 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 excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).

4. Absenţa contraindicaţiilor 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 menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind nonresponder la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv respectiv. La momentul evaluării activităţii bolii în vederea indicaţiei de tratament biologic este necesar ca pacientul să primească terapie remisivă sintetică, iar aceasta să fi fost administrată continuu, în doze maximale, în ultimele 24 de săptămâni dinaintea evaluării.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 2 săptămâni).

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice**

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu PR de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienţii testaţi 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 iniţia 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 acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor 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

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C şi D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea 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 iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune **avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie**, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

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

**Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici**

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

- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar);

- abatacept;

- tocilizumab;

- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), Rituximab.

Tratamentul biologic iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii 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 convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săpt.), care este menţinut şi după iniţierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de Tocilizumab. De menţionat că în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situaţii excepţionale, în monoterapie: Etanerceptum, Adalimumabum, Certolizumabum.

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

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);

- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);

- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii 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 şi nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 2 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "Treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului: pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS 28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS 28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care NU înregistrează NICIO ameliorare după iniţierea terapiei, iar ca parţial responderi, cei care înregistrează un răspuns, care însă NU îndeplineşte criteriile de obiectiv terapeutiv (respectiv, după caz, remisiunea bolii sau activitatea ei joasă) şi criteriul de răspuns bun EULAR.

Schimbarea terapiei biologice: la pacienţii nonresponderi sau parţial responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie 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 opţiuni:

- un alt inhibitor TNF (pe care pacientul nu l-a mai încercat) (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar), cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect);

- rituximab;

- abatacept;

- tocilizumab.

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii 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.

Acelaşi 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 reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia 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 blocanţilor de TNF alpha: Infliximabum\*\*\*\* (original şi biosimilar), Etanerceptum\*\*\*\*, Adalimumabum\*\*\*\*, Golimumabum\*\*\*\*, Certolizumabum\*\*\*\***

**1. Infliximabum** (original şi 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 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte 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 foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**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 foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**4. Golimumabum:** se utilizează asociat cu MTX în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii. La pacienţii 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 aceeaşi dată a lunii. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**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 obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**B. Clasa blocanţilor costimulării limfocitelor T-Abataceptum:**

Se utilizează asociat cu Methotrexatum; în cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

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

**C. Blocanţi 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 depăşi doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon.

În funcţie 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 intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale 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 prezenţa cumulativă a două criterii:

- pacienţi cu PR activă, şi

- care prezintă un răspuns inadecvat (nonresponderi) sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici, apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise (DAS 28 > 3,2).

În situaţii particulare menţionate mai jos, Rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):

- istoric de limfom;

- TBC latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;

- antecedente recente de neoplazie;

- istoric de afecţiuni 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 funcţie de particularităţile 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. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 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 şi continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS 28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS 28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

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

- există o boală activă reziduală (DAS 28 >/= 3,2); sau

- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu >/= 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

**Atitudinea la pacienţii cu PR aflaţi în remisiune persistentă**

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

**A. Definiţia bazată pe analiza Booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:**

\* numărul articulaţiilor dureroase </= 1

\* numărul articulaţiilor tumefiate </= 1

\* proteina C reactivă </= 1 mg/dl

\* aprecierea globală de către pacient </= 1 (pe o scală de la 0 la 10)

**B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) </= 3,3.**

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi 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 evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială 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 creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări.

- **Etanerceptum:** pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

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

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

- **Certolizumabum:** se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

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

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

- **Rituximabum:** 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS 28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS 28 peste 3,2).

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea**

1. pacienţi cu infecţii severe precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere impune avizul medicului infecţionist/gastroenterolog;

3. pacienţi cu insuficienţă 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 excipienţii 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 contracepţie adecvată, lipsa acesteia constituind o contraindicaţie a aplicării tratamentului;

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

9. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

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

11. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

12. pierderea calităţii de asigurat;

13. în cazul nonaderenţei 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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)

- nivelul reactanţilor 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 şi VHC, VHD, avizul medicului gastroenterolog/infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare;

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde a fost realizat;

- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol)

- preparatul biologic recomandat: DCI şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică.

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

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie. Indicaţia tratamentului biologic va fi în mod explicit AVIZATĂ (cu semnătură, parafă) de şeful de secţie sau compartiment cu specialitate reumatologie al clinicii universitare, sau după caz, al secţiei de reumatologie/compartiment dintr-un spital clinic din centrul universitar respectiv.

Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate sau a organelor de audit competente, la solicitarea acestora. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi 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 declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului 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 şi de laborator, imagistice etc.), acestea constituind documentul-sursă faţă de care, la nevoie, se poate face auditarea datelor furnizate, inclusiv în format electronic (introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice).

ANEXA 9

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

**I. Definiţia afecţiunii**

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), cu consecinţe asupra funcţionării globale a pacientului. Evoluţia bolii este cronică şi necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieţii.

**II. Diagnostic**

Criteriile ICD-10

**III. Stadializarea afecţiunii**

Perioadă de debut: debut acut, subacut şi 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. Indicaţii**

Tratamentul schizofreniei la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 15 ani şi peste, precum şi tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulţi.

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

**2. Dozare**

Doza medie recomandată pentru tratamentul schizofreniei la adulţi este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineaţa. Nu este necesară titrarea iniţială a dozei. Unii pacienţi 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 creşteri ale dozei, se recomandă creşteri 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 întreţinere pe parcursul vieţii.

**4. Monitorizare**

Evaluarea se va face la un interval de 1 - 2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei şi a funcţionării globale a pacientului) şi somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate şi 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**

- Intoleranţă (hipersensibilitate);

- Reacţii extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;

- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

**6. Prescriptori**

Medici din specialitatea psihiatrie adulţi şi medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.

**B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită - Paliperidonum palmitat**

**1. Indicaţii**

Tratamentul de întreţinere al schizofreniei la pacienţii adulţi stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă.

**2. Dozare**

Iniţierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament şi o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreţinere este de 75 mg o dată pe lună, cu limite între 25 şi 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 întreţinere pe parcursul vieţii.

**4. Monitorizare**

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

**5. Criterii de excludere**

- Intoleranţă (hipersensibilitate);

- Reacţii extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;

- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

**6. Prescriptori**

Medici din specialitatea psihiatrie adulţi.

---------------