



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 192 (XXXVI) — Nr. 441 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Marti, 14 mai 2024

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 2.497/560/2024 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora 3-151

**ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE
ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 2.497 din 9 mai 2024

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 560 din 9 mai 2024

ORDIN

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

Văzând Referatul de aprobare nr. A.R. 2.497/R/2024 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerul Sănătății și nr. D.G. 3.309 din 9.05.2024 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

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

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

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

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

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

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

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

p. Ministrul sănătății,
Adriana Pistol,
secretar de stat

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Valeria Herdea

*) Ordinul nr. 2.497/560/2024 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 441 din 14 mai 2024 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXĂ

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

- 1. La anexa nr. 1, după poziția 355 se introduc opt noi poziții, pozițiile 356 - 363, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
356	A16AA07	METRELEPTINUM
357	L01FX25	MOSUNETUZUMABUM
358	L03AA14	LIPEGFILGRASTIMUM
359	L04AA43-SHUa	RAVULIZUMABUM
360	L04AA43-HPN	RAVULIZUMABUM
361	S01LA04	RANIBIZUMABUM
362	S01XA18	CICLOSPORINUM
363	V03AE05	OXIHIDROXID SUCROFERIC

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic – confirmat imagistic
- Pentru indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:
 - scor Gleason ≥ 8
 - prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
 - prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
 - b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeecție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la

criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară
- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie – forma farmaceutică – comprimate de 250 mg , comprimate de 500 mg, comprimate de 1.000 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (**2 comprimate de 500 mg sau 4 comprimate de 250 mg sau 1 comprimat de 1000 mg**). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă-dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

3. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 355 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 356 cod (A16AA07): DCI METRELEPTINUM cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 356 cod (A16AA07): DCI METRELEPTINUM

Sindroamele lipodistrofice sunt un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin absența completă sau parțială a țesutului adipos în anumite arii, concomitent cu acumularea sa în alte zone, în absența deprivării nutriționale sau a statusului catabolic.

Poate fi parțială sau totală, în ambele subtipuri etiologie fiind congenitală sau dobândită; implică pierderea adipocitelor mature, funcționale, cu afectarea adipogenezei, apoptoza adipocitelor și afectarea depunerii trigliceridelor.

Complicațiile lipodistrofiei sunt determinate de deficitul masei adipoase, care detemină depunerea ectopică de lipide la nivelul țesutului adipos, mușchilor și altor organe, conducând la apariția rezistenței la insulină și ulterior a DZ, hipertrigliceridemie, SOPC și bolii hepatice steatozice nonalcoolice. Lipsa asociată a leptinei, în special la persoanele cu lipodistrofie generalizată, contribuie la apariția simptomelor, precum hiperfagia. Hiperfagia, durerea musculară și disfuncția aparatului reproductiv feminin au un efect semnificativ asupra calității vieții.

În Europa prevalența principalelor tipuri de lipodistrofii este de 1,3-4.7 cazuri/milion, cele parțiale fiind mai frecvente (2.84 cazuri/milion) decât cele totale (mai puțin de 1 caz/milion).

DEFINIȚII ȘI TERMINOLOGIE

Lipodistrofie = extensia anormală a țesutului adipos \neq **Lipoatrofie** - pierderea de țesut adipos

Depunerea **eutopică** de grăsime = depunerea grăsimii în țesutul adipos;

Depunerea **ectopică** de grăsime = depunerea grăsimii în țesuturi nonadipoase, de tipul ficatului, musculaturii scheletice și pancreasului

Extensia lipodistrofiei

Generalizată

Parțială = cu distribuție simetrică

Regională = cu distribuție non-simetrică, localizată

CLASIFICAREA SINDROAMELOR LIPODISTROFICE

Tabel 1. Clasificarea sindroamelor lipodistrofice		
A. Sindroame lipodistrofice congenitale	Generalizate (CGL) = Sindrom Berardinelli-Seip <i>Vârsta debut = 0,3 ani (0-12 ani)</i> (Anexa 1)	Minim 5 forme etiologice (CGL1-5) CGL1 (mutație APGAT2) + CGL 2 (mutație BSCL2) = 95% din cazuri
	Parțiale (FPLD) (Anexa 2) <i>Vârsta de debut 9,9 ani (0-16 ani)</i>	8 forme etiologice: 1-6. FPLD 1-7 8. lipodistrofia AKT2-linkată
B. Sindroame lipodistrofice dobândite	Lipodistrofia dobândită generalizată (AGL) = Sindrom Lawrence <i>Vârsta de debut 5 ani (0-15 ani)</i>	<i>Determinate de distrucția autoimună a adipocitelor, deci asociate cu afecțiuni autoimune</i>

	Lipodistrofia dobândită parțială (APL) = Sindromul Barraquer-Simons <i>Vârsta de debut 8,2 ani (0,5-16 ani)</i>	
	Lipodistrofia asociată infecției HIV	
	Lipodistrofii regionale	Ex – post injectări
	Alte tipuri de lipodistrofii dobândite	Asociate cu: – iradierea întregului organism; – după transplant de celule hematopetice; – după anumite tipuri de inhibitori de check-point; – tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia cu sindroame lipodistrofice generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale
C. Sindroame Progeroide	cu lipodistrofie parțială cu lipodistrofie generalizată (Anexa 3)	

Sindromul Berardinelli-Seip = lipodistrofia generalizată congenitală (CGL)

CGL este o boală autozomal recesivă caracterizată prin lipsa generalizată a țesutului adipos la nivelul întregului organism. Semnele și simptomele sunt prezente încă de la naștere (congenital), sau din copilăria timpurie: hipertrigliceridemie, rezistența la insulină, risc de diabet zaharat, steatoză hepatică, cardiomiopatie hipertrofică cu risc de insuficiență cardiacă și moarte subită. Datorită absenței aproape în totalitate a țesutului lipidic și la creșterea excesivă a țesutului muscular, pacienții au un aspect fizic foarte musculos și vene vizibile și proeminente.

- Absența generalizată (inclusiv palmo-plantară) a țesutului adipos, observată rapid postpartum, în primii doi ani de viață;
- Manifestări clinice asociate: acanthosis nigricans apărut precoce, abdomen proeminent prin hepato/splenomegalie, cu hernii, musculatura proeminentă;
- Asocieri fenotipice posibile: hipotonie musculară, instabilitate cervicală la sugar și copilul mic;
- Apetit crescut, creștere liniară accelerată cu maturizare osoasă avansată; foarte rar adrenarha sau menarha precoce; talie finală adultă normală sau ușor redusă
- Fenotip de SOPC asociat, cu infertilitate la sexul feminin, dar fertilitate normală la sexul masculin;
- Asocieri descrise: leziuni litice osoase (oase lungi) postpubertare, chisturi osoase, maduvă osoasă hipoplazică. disabilitate intelectuală, cardiomiopatie hipertrofică;
- Afecțiunea mai sever și mai devereme exprimată la sexul feminin, deși prevalența este egală la cele două sexe;
- Insulinorezistența apare la vârste tinere, chiar de la nastere; diabetul apare rar în copilărie, dar este frecvent în perioada de adolescență/adult tânăr; este noncetogenic și de obicei refractar la terapia cu insulină, iar complicațiile diabetului apar frecvent: nefropatie, retinopatie, pancreatită acută, steatoză hepatică, hipertrigliceridemie importantă cu risc de pancreatită acută.
- Risc de transformare a steatozei în ciroză hepatică.
- Minim 5 etiologii genetice, mutațiile **AGPAT2** și **BSCL2** fiind responsabile de 95% cazuri (Anexa 1).

Sindromul Lawrence = lipodistrofia generalizată dobândită (AGL).

AGL este o afecțiune mai des întâlnită în rândul femeilor albe (femei:bărbați, 3:1) și apare, de obicei, înainte de adolescență (însă, poate apărea în orice moment al vieții) cu pierderea progresivă a țesutului lipidic la nivelul întregului organism, inclusiv la nivelul palmelor și tălpilelor, la persoane anterior sănătoase. O acumulare de lipide poate apărea la nivelul feței, gâtului și axilelor, **dar țesutul adipos retroorbital și la nivelul măduvei spinării este adeseori conservat**. Complicațiile metabolice sunt frecvente și pot fi severe, DZ dezvoltându-se în medie după cca 4 ani de la dispariția țesutului adipos; sunt frecvente hipertrigliceridemia, steatoza hepatică cu evoluție spre ciroză, acanthosis nigricans, tulburările menstruale și profilul clinico-biologic de SOPC (1/3 cazuri). În cazul adolescenților, sindromul este asociat cu un apetit vorace și o creștere accelerată. Debutul este adeseori după o afecțiune febrilă, AGL fiind deseori asociată cu apariția bolilor autoimune.

Se descriu în acest sens 3 tipuri de AGL:

- Tipul I – asociat cu manifestarea paniculitei - noduli inflamatori urmați de lipoatrofie;
- Tipul II – AGL asociată cu boli autoimune: dermatomiozita cu debut juvenil (8-40% din pacienții cu DMJ dezvoltă AGL), artrita reumatoidă, sleroza sistemică, LES, Sindrom Sjogren; au fost descrise în literatură câteva cazuri de lipodistrofii generalizate dobândite după terapii cu inhibitori de check-point.
- Tipul III – idiopatică - AGL fără etiologie autoimună identificată (50% cazuri).

Cauzele bolii rămân necunoscute. Ar putea fi factori declanșatori infecțioși (de ex., un caz recent de paniculită apărută după tuberculoză), sau un mecanism autoimun. Conform unei publicații recente, o cauză ar putea fi activarea căii clasice a complementului (C4) - în contradicție cu lipodistrofia parțială dobândită, care afectează jumătatea superioară a organismului uman și este caracterizată de activarea căii alternative a complementului (C3). Progresia lipoatrofiei, focală sau generalizată, a fost raportată la pacienții cu dermatomiozită, la care, de obicei este prezent anticorpul anti-p155. A fost luată în considerare și ipoteza unui factor genetic declanșator.

LIPODISTROFIILE PARȚIALE

Formele familiale FPLD – sunt afecțiuni heterogenă din punct de vedere clinic și genetic, reprezentând un grup de boli autozomal dominante caracterizate prin pierderea selectivă a țesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului (predominant pe membre, fese și coapse), variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absența țesutului adipos subcutanat pe toată suprafața corpului, cu redistribuția sa în alte zone, ceea ce le poate conferi pacienților un aspect "Cushingoid". Pacienții prezintă un aspect normal la naștere și în perioada copilăriei în ceea ce privește distribuția lipidelor, însă dezvoltă modificări clinice în apropierea pubertății. Drept consecință a adipogenezei imperfecte, în perioada adolescenței sau la maturitate apar progresiv complicații metabolice precum: rezistența la insulină, diabetul zaharat, steatoza hepatică, acanthosis nigricans, hipertensiune și ateroscleroză prematură cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare coronariene. Unele femei pot prezenta caracteristici ale sindromului ovarelor polichistice, cum ar fi: hirsutism, oligomenoree, ovare polichistice și infertilitate. Pacienții sunt, de obicei, predispuși la boli cardiovasculare precoce.

Lipodistrofiile congenitale parțiale (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)

Sunt afecțiuni genetice rare caracterizate prin pierderea selectivă și progresivă în diverse regiuni ale corpului: de obicei reducerea țesutului subcutanat la nivelul membrelor superioare și inferioare și la nivelul trunchiului, concomitent cu depunerea țesutului subcutanat în alte regiuni, mai ales la nivelul feței, gâtului și regiunii intraabdominale.

În majoritatea cazurilor modificările fenotipice apar la pubertate. Asociază o serie de anomalii metabolice, intensitatea acestora fiind adeseori proporțională cu gradul de pierdere a țesutului adipos: intoleranță la glucoză, DZ, hipertrigliceridemie. Se descriu 8 tipuri de lipodistrofii parțiale familiale (FPLD1-7, FPLD AKT2, din care cele mai frecvente sunt FPLD2-3), 5 cu transmitere autozomal dominantă, 3 cu transmitere autozomal recesivă (Anexa 2).

Lipodistrofia dobândită parțială (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)

Lipodistrofia APL este mai frecventă la sexul feminin (raport sex feminin: sex masculin – 4:1) și debutează de obicei în copilărie și adolescență, însă poate să apară și până în a patra sau a cincea decadă a vieții. Pierderea țesutului adipos se produce cranio-caudal, afectând progresiv fața, gâtul, umerii, brațele și trunchiul, concomitent cu acumularea grăsimii în ½ inferioară (coapse, fese și membre inferioare).

Glomerulonefrita mezangiocapilară este prezentă la o treime din pacienții cu APL, apare după o perioadă medie de 5-10 ani de la debutul manifestărilor subcutanate și este asociată cu niveluri serice scăzute ale componentei C 3 a complementului și prezența factorului C3-nefritic.

Deși există un risc crescut de rezistență la insulină și complicații metabolice (inclusiv dereglări menstruale, hirsutism, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială și steatoză hepatică), **acestea sunt observate mult mai rar**, comparativ cu alte tipuri de lipodistrofii. Ocazional, pot fi asociate anomalii funcționale, inclusiv surditate senzorială, epilepsie, deficit intelectual, miopatie și modificări ale retinei. Deși etiologia bolii este necunoscută, susceptibilitatea a fost legată de mutațiile heterozigote la nivelul genei LMNB2 (19p12.3), care codifică proteina din anvelopa nucleară a laminei B2. Cu toate acestea, această mutație este foarte instabilă. Mai mult, apariția timpurie a bolii sugerează cauze genetice încă necunoscute, implicate probabil în imunitatea înăscută.

Algoritmul de diagnostic al lipodistrofiilor este cuprins în anexa 4.

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe lângă regimul alimentar, ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu:

- LD generalizată congenitală diagnosticată (sindrom Bernardinelli-Seip) sau LD generalizată dobândită (sindrom Lawrence), confirmată, **la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minim 2 ani;**
- LD parțială familială diagnosticată (FPLD) sau LD parțială dobândită (sindrom Barraquer-Simons), **la adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eșuat în atingerea controlului metabolic adecvat.**

Rezultate așteptate: scăderea hiperfagiei, îmbunătățirea sensibilității la insulină (scăderea valorilor insulinemiei bazale sau scăderea necesarului de insulină), scăderea valorilor HbA1c, a trigliceridelor serice, ameliorarea steatozei hepatice.

Tratamentul cu Metreleptină

Prevenirea apariției complicațiilor și comorbidităților severe ale lipodistrofiilor. Cauzele majore de mortalitate în LD includ afecțiuni cardiovasculare (cardiomiopatie, infarct miocardic, aritmii), afecțiuni hepatice (insuficiență hepatică, hemoragii gastro-intestinale, carcinom hepatocelular), insuficiență renală, pancreatită acută și sepsis.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

II.1 Criterii de includere în tratamentul cu Metreleptină

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1. CRITERIILE DE VÂRSTĂ

- Vârsta cronologică \geq 2ani pentru **LD generalizată** congenitală sau dobândită;
- Vârsta cronologică \geq 12ani pentru **LD parțială** congenitală sau dobândită;

2. CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC POZITIV (Brown et al, 2016, Handelsman Y, consens AACE, 2013)

Criteriu clinic obligatoriu - Dispariția sau absența țesutului subcutanat parțial sau generalizat + 2 criterii clinice majore sau 1 criteriu clinic major+două criterii minore (tabel)

Caracteristici Clinice majore	Caracteristici Clinice minore	Caracteristici suportive
1. Facies și aspect fenotipic specific: – Cushingoid – Acromegaloid – Progeroid	Cardiomiopatie hipertrofică Poate fi prezentă din perioada de sugar sau poate apărea și ulterior în devoltare	Falimentul creșterii la sugari și copii mici
2. Acanthosis nigricans/elemente clinice de virilizare la sexul feminin (fenotip de PCOS la sexul feminin)	Dizabilitate intelectuală Ușoară (IQ: 50–70) și moderată (IQ: 35–50) – la cca 80 % din cazurile cu mutații BSCL2, respectiv 10 % din cazurile cu mutații AGPAT2	Hipogonadism secundar la sexul masculin/amenoree primară/secundară la sexul feminin
3. Xantoame cutanate	Pubertate precoce la fete	
4. Musclatură proeminentă și flebomegalie la nivelul membrelor	Hiperfagie disproporționată , uneori cu nervozitate și agresivitate la copii	
5. Chisturi osoase	– Localizate la nivelul regiunii epifizare și metafizare a oaselor lungi – Apar de obicei în a doua decadă de viață – Aspect polichistic la evaluarea radiologică – Îndeosebi în mutațiile AGPAT2	
6. Flebomegalie	– proeminența venelor membrelor superioare/inferioare datorită absenței țesutului subcutanat	
	Aspect clinic similar la membrii familiei sau istoric familial de pierdere masă	

	adipoasă/complicații metabolice cu pattern de tip autozomal recesiv sau autozomal dominant	
--	--	--

3. **CRITERII BIOLOGICE: minim un criteriu metabolic obligatoriu cu minim unul din criteriile de severitate (tabel)**

<u>Criteriu metabolic obligatoriu (unul din cele de mai jos)</u>	<u>Criterii de severitate (unul din ele însoțind criteriul metabolic obligatoriu)</u>
DIABET ZAHARAT PLUS minim una din următoarele	Cerințe mari de insulină (≥ 200 U/zi ; ≥ 2 U/kg/zi)
	<i>Sau</i> HbGlic A1C > de 7,5% sub terapie ADO bine condusă
	<i>Sau asociind</i> Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică Descrierea imagistică a steatozei hepatice
HIPERTRIGLICERIDEMIE CU UNUL DIN URMĂTOARELE CRITERII DE SEVERITATE	TG preprandial >5,65 mmol/l (500 mg/dl)
	<i>Sau</i> TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiante administrate corect pentru minim 6 luni
	<i>sau</i> istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie
	<i>Sau asociind</i> Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică Descrierea imagistică a steatozei hepatice
	Sau după minim 6 luni de dietoterapie specifică asociată cu efort fizic la copii
HIPERINSULINEMIE (Insulină în condiții de repaus alimentar >30 μ U/ml) PLUS minim una din următoarele	Tg crescute > 200 mg/dl
	<i>Sau asociind</i> steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie+citoliză)

4. Excluderea altor afecțiuni cu aspecte fenotipice/metabolice similare

AFEȚIUNI CU SCĂDERE PONDERALĂ/redistribuție țesut adipos	AFEȚIUNI CU TULBURĂRI METABOLICE	LIPODISTROFII DOBÂNDITE REGIONALE /PARȚIALE
Anorexia nervosa		Lipodistrofia HIV
Cașexia neoplazică	DZ tip II dezechilibrat	– după iradierea întregului organism;
Hipertiroidism	Obezitatea trunchiului cu sindrom metabolic	– după transplant de celule hematopetice;
Insuficiență adrenocorticală	Mutațiile receptorului leptinic	– după anumite tipuri de inhibitori de check-point;
Sindrom Cushing		– tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia lipodistrofie generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale
Sindrom de malabsorbție		Lipodistrofii regionale
Infecții severe		Lipomatoza multiplă sistemică

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU INIȚIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ

* Evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

** evaluări nu mai vechi de 1 lună

Evaluarea și monitorizarea comorbidităților și a răspunsului la terapie se vor face în echipă multidisciplinară, care va cuprinde: medic endocrinolog, diabetolog și nutriționist, gastroenterolog/hepatolog, cardiolog, conform protocolului actual, sub coordonarea medicului evaluator.

- A. Criterii clinice
- B. Criterii paraclinice
- C. Evaluări imagistice și funcționale

A. CRITERII CLINICE

A.1. Istoric familial și personal de: lipodistrofie (vârsta debut, evoluție), DZ, hipertrigliceridemie, steatoză, pancreatită, miopatie, cardiomiopatie, tulburări de conducere

A. 1.1. Menționarea debutului terapiei și a dozelor de terapie antidiabetică și/sau hipolipemiantă

A.1.2. Menționarea consumului zilnic de etanol

A.2. Criterii antropometrice: Talie, Greutate, IMC, scoruri Z (talie, greutate, IMC)

A.3. Examen clinic general:

- *dispoziția țesutului adipos* (absent/exces sau măsurare pliu cutanat cu calipometru verificat): facial, cervical, trunchi, abdomen, fese, regiunea pubiană, coapse, gambe;
- *modificări tegumentare și țesut subcutanat:* acanthosis nigricans, hirsutism, hipertricoză, elemente clinice de androgenizare, xantoame cutanate, lipoame, modificări progeroide;
- *flebomegalie;*
- *țesut muscular:* atrofie/hipertrofie;
- *modificări faciale (ex):* micro/macrocefalie, hipoplazie de mandibulă, facies acromegaloid/cushingoid/ progeroid; aspecte particulare nas, urechi, ochi, gură, implantarea dinților etc
- *modificări scheletale* – coloana vertebrală, articulații;
- *ap cardiovascular:* TA, AV; istoric de CMH, CMD, BCI, tulburări de conducere;
- *tub digestiv* – tulburări de apetit și de aport alimentar, protruzie abdominală, hepato/splenomegalie;
- *sistem nervos* – dizabilitate intelectuală, hipo/hipertonii, mialgii.
- *sistem reproducător:* stadiul Tanner B/P/G; tulburări menstruale; TDS; infertilitate primară/secundară

A.4. Examen genetician clinician

B. 1. CRITERII PARACLINICE ȘI EXPLORĂRI COMPLEMENTARE OBLIGATORII

Afecțiune	Testare	Ritmicitate	Observații
Investigații generale	Hemogramă, VSH, fibrinogen Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu, potasiu, clor seric	La inițierea terapiei, ulterior la 6 luni	
Diabetul zaharat	Glicemie a jeun OGTT HbA1c	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni	Pot dezvolta și DZ tip 1 – se vor măsura Ac specifici în cazuri selecționate
Rezistența la insulină (în absența criteriilor de DZ)	Insulinemie bazală, peptid C* Scor HOMA	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni	
Dislipidemia	Trigliceride	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/ la apariția xantoamelor	
	Colesterol total LDL și HDL colesterol	La dg. și anual după vârsta cronologică 10 ani	
Afecțiunea hepatică	TGO, TGP, GGT, Bil T, D	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor	
Steatoză/fibroză	Ecografie hepatică	Anual și la nevoie în funcție de clinică	Se vor evalua: – dimensiuni ficat, splină – existența și severitatea steatozei/fibrozei – existența hipertensiunii portale În cazul AGL se vor face teste specifice pentru hepatite autoimune
	FIBROSCAN /FIBROMAX	La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic	
Afectarea cardiacă	EKG, ecografie	La inițierea terapiei, apoi anual	
Afectarea renală	Uree ,creatinină, ac uric Măsurare proteinurie - În urina pe 24 ore - În spotul urinar, raport proteine/creatinină Glicozurie în urina spontană	La inițierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă	

* peptid C doar la inițierea terapiei, pentru dg etiologic

B.2. CRITERII PARACLINICE în funcție de forma clinica de boala (necesari evaluării afecțiunii, dar neobligatorii la inițierea terapiei)

Afecțiune	Motivație	Investigații
Diabetul zaharat/alte autoimunopatii	Suspiciunea DZ Tip I Evaluarea altor autoimunopatii (în formele dobândite) Evaluarea etiopatogenică în formele dobândite	– anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic; – anticorpi anti cellule insulare; – anticorpii anti-insulină (CN 5430) – anticorpi anti-celule parietale gastrice – anticorpilor anti-transglutaminază IgA – anticorpii anti-peroxidază și anti-tiroglobulină tiroidieni; TSH, freeT4 – anticorpii antisuprarenali și antinucleari ± Complement C3 și C4 ± prezența factorului nefritic C3
	Evaluarea complicațiilor DZ	– Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie) – Biopsie renală
Afecțiunea hepatică	Dg diferențial cu hepatitele autoimune, în formele dobândite	Ac specifici hepatitelor autoimune
Afecțiuni digestive	Evaluare risc de pancreatită	Lipaza, amilază serică
Afectarea cardiacă	Forme LD cu afectare cardiacă extinsă, cu risc de aritmii maligne/ishemie miocardică (în general formele asociate cu sindroame progeroide, CGL4, FPLD2 prin mutații LMNA)	– Creatinkinază – Monitorizare HOLTER EKG – Evaluare ischemie cardiacă (ex: teste de efort)
Afectarea renală	Evaluarea dimensiunilor renale (forme de LD asociate afectărilor renale)	Ecografie/RMN abdominal
	Biopsie renală	În funcție de contextul clinic, se pot descrie – Nefropatie diabetică – Glomeruloscleroză focală segmentară (CGL) – Glomerulonefrita proliferativă mezangială (MPGN) (APL)
Afectarea scheletică	Estimarea VO în tulburările pubertare asociate/statură mică	Radiografie mână nondominantă
	LD cu risc de subluxație atlanto-axoidiană (CGL tip 4)	RMN coloană cervicală
	Evaluarea chisturilor osoase (CGL tip1 sau 2)	Studiu scheletic (radiografie convențională/ RMN) oase lungi/coloană
Afectarea neurologică/micro/macrocefalie	Evaluarea capacității cognitive	Scale adecvate vârstei (IQ);
	Excluderea altor leziuni malformative	RMN CEREBRAL
	Excluderea LD dienfecalice din tumori cerebrale mari (eg astrocitom)	RMN CEREBRAL
Evaluarea statusului pubertar	Adrenarha precoce	DHEAS, 17 OHP, +/- androstendion
	Pubertate precoce	FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL

	Pubertate întârziată/hipogonadism primar sau secundar	ecografie pelvis
Evaluarea statusului reproducător	Evaluarea SOPC Evaluarea hipogonadismului	Testosteron total, liber, ecografie utero-ovariană FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL Inhibina B, AMH spermogramă
Malignități	NU EXISTA CONSENS DE MONITORIZARE MALIGNITĂȚI	
Limfoame, în special cu celule T	Evaluare clinică tegumente, grupe ganglionare	anual
Pentru susținerea dg	Pentru susținerea dg în forme parțiale Asociere incertă cu un răspuns mai bun la metreleptină	Dozare leptină serică (ELISA) [#]
	În special în formele parțiale/progeroide	Determinări genetice moleculare cu identificarea mutației ^{##} Secvențiere genă candidat NGS pentru panel de gene Testare WES
	Aprecierea obiectivă a cuantumului de țesut adipos Aprecierea distribuției țesutului adipos	Evaluare DXA ^{###} Evaluare RMN a țesutului gras
	In suspiciunea de LD dobândite	Complement C3 și C4 Dozarea Factorului Nefritic C3 factor antinuclear, factor anti ADN dublu catenar

NU există valori serice ale leptinei care să definească/excludă lipodistrofiile

absența identificării mutației genice NU exclude etiologia genetică

nu există referințe DXA care să confirme/infirme dg de lipodistrofie; se pot calcula **fat mass index= (FMI), procent de masă grasă/talie²**; raportul **Android/Gynoid (AG) = raport conținut masă grasă regiuni de interse androidă/ginoidă**, raport % masă grasă trunchi/membre

II.2 Criterii de excludere (inclusiv contraindicații)

- Obezitatea generală și boli metabolice care nu sunt asociate cu deficit congenital de leptină/**fara dovezi concomitente de lipodistrofie**
- Lipodistrofie legată de HIV;
- Lipodistrofiile regionale/alte tipuri de lipodistrofii dobândite (postiradiere etc, tabelul 1)
- Boală hepatică cunoscută din alte cauze, inclusiv NASH (Steatohepatita nonalcolică)/ **fara dovezi concomitente de lipodistrofie**
- Copiii < 2ani ptr LD generalizată și < de 12 ani ptr LD parțială;
- Insuficiență hepatică și renală
- Femei însărcinate
- Femei care alăptează
- Neoplazie activă/istoric de neoplazii maligne hematologice
- Pacienți cu leucopenie, neutropenie, anomalii la nivelul măduvei osoase, limfom și/sau limfadenopatii/persistente/recurente/în curs de evaluare
- Pacienții consumatori cronici de etanol, definiți ca un consum zilnic de alcool > 20 g/zi la sexul masculin și > 10 g/zi la sexul feminin

III. TRATAMENT

Opțiuni terapeutice înainte de inițierea terapiei cu metreleptină

Dieta pacienților cu lipodistrofie – considerații generale

- Dieta pacienților cu lipodistrofie va fi stabilită împreună cu medicul nutriționist
- Se va evita dieta hipercalorică la copii; datorită compoziției corporale atipice se indică menținerea unui IMC/ a unei greutatei pentru lungime **la limita inferioară a normalului**, sau care asigură creșterea staturală normală; în caz de hipertrigliceridemie severă se vor utiliza ulei cu acizi grași cu lanț mediu (ulei de cocos, ulei de palmier)
- Adulții vor urma dietă hipocalorică și hipolipidică: 50-60% carbohidrați, 20-30% grăsimi, cca 20% proteine; se vor evita carbohidrații simpli și se vor utiliza complexe carbohidrați-fibre (carbohidrați cu eliberare lentă), distribuiți în mod egal la mesele zilei și gustări și întotdeauna în asociere cu proteine sau lipide. Grăsimile din alimentație se vor constitui din acizi grași cu lanț lung omega 3 și grăsimi cis-mono-nesaturate.

Înainte de tratamentul cu metreleptină SE VOR INIȚIA ALTE TERAPII SPECIFICE ALE AFECTĂRILOR METABOLIE: terapie antidiabetică specifică, terapie hipolipemiantă etc de către medicul din specialitatea corespunzătoare, sub coordonarea medicului evaluator.

Schema terapeutică pentru tratamentul cu metreleptin

- doza zilnică recomandată de metreleptină se stabilește în funcție de greutatea corporală, după cum se indică în tabelul de mai jos;
- pentru a exista siguranța că pacienții și persoanele care au grijă de pacienți înțeleg doza corectă care trebuie injectată, medicul prescriptor trebuie să prescrie doza adecvată atât în miligrame, cât și ca volum în mililitri;
- pentru a evita erorile de medicație, inclusiv supradozajul, trebuie respectate notele de orientare din RCP cu privire la calcularea și ajustarea dozei;
- în timpul utilizării Metreleptină se recomandă o evaluare a tehnicii de autoadministrare a pacientului o dată la 6 luni;
- la calcularea dozei trebuie să se utilizeze întotdeauna greutatea corporală efectivă la inițierea tratamentului
- necesita creșterea dozei pe kg, mai ales când ajung la pubertate. Poate fi observată o creștere a incidenței valorilor anormale ale TG și HbA1c,
- tratament cronic

Greutatea la momentul inițial	Doza inițială zilnică (volum injectabil)	Ajustări ale dozei (volumul injecției)	Doza zilnică maximă (volumul injecției)
Pacienți de sex masculin și feminin ≤40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Pacienți de sex masculin >40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Pacienți de sex feminin >40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru monitorizarea tratamentului cu metreleptin

1. Clinic - fisa monitorizare registru

2. Paraclinic și explorări complementare

Afecțiune	Testare	Ritmicitate
Investigații generale	Hemogramă, VSH, fibrinogen Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu,potasiu, clor seric	La inițierea terapiei, ulterior la la 6 luni
Diabetul zaharat	Glicemie a jeun OGTT HbA1c	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni
Rezistența la insulină (în absența criteriilor de DZ)	Insulinemie bazală Scor HOMA	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni
Dislipidemia	Trigliceride	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor
	Colesterol total LDL și HDL colesterol	La inițierea terapiei și ulterior la 6 luni;
Afecțiunea hepatică	TGO, TGP, GGT, Bil T, D	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale
Steatoză/fibroză	Ecografie hepatică	Anual și la nevoie în funcție de clinică
	FIBROSCAN /FIBROMAX	La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic
Afectarea cardiacă	Consult cardiologic (EKG, ecografie Eventual Holter EKG)	La inițierea terapiei, apoi anual și intermediar la nevoie
Afectarea renală	Uree , creatinină, ac uric Măsurare proteinurie - În urina pe 24 ore - În spotul urinar, raport proteine/creatinină Glicozurie în urina spontană	La inițierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă
	Ecografie renală	La 6 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă sau cu modificări biologice
Afectarea gonadică	În funcție de context - Evaluări specifice conform protocoalelor de pubertate precoce/întârziată	La 6 luni
	- Evaluări conform protocoalelor de terapie si monitorizarea SOPC	La 6 luni
	- Evalări specifice protocoalelor de hipogonadism	La 6 luni
Evaluare funcție tiroidiană	TSH, freeT4, ATPO La nevoie (context clinic, autoimunitate pozitivă) - ecografie tiroidiană	Anual
Afectare oftalmologică	Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie)	Anual
În cazul infecțiilor recurente	Dozare anticorpi antileptină neutralizanți	La nevoie

3. Dozele de terapie antidiabetică și/ sau hipolipemiantă

Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau diabetolog cu experiență în tratamentul pacienților cu boli metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea, Craiova, Constanța, Sibiu) numit evaluator. La nivelul fiecărui Centru Universitar se va numi **o comisie de avizare a inițierii și continuării/intreruperii terapiei** alcătuită din medic endocrinolog, diabetolog, genetician clinician, pediatru, cardiolog, gastroenterolog, reumatolog (LP dobandite), hematolog. Șeful clinicii universitare cu drept de prescriere va propune președintele comisiei de avizare, care va fi medic endocrinolog și care va propune ceilalți membri ai comisiei.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie este considerat raspuns minim :

- $\geq 0,5\%$ reducere a HbA1C \pm
 - $\geq 25\%$ reducere a necesarului de insulină \pm
 - $\geq 15\%$ reducere a trigliceridelor
- Scaderea foamei (scaderea nr de Kcal zilnice cu care se ajunge la satietate) si secundar
 - Modificarea greutatii corporale
 - Scaderea dozelor de medicatie antidiabetica/hipolipemiantă

V. Criterii pentru întreruperea definitivă a tratamentului

- reacție alergică sistemică la Metreleptina care pune viața în pericol;
- evenimente adverse care nu au fost explicate ușor de alte cauze care nu au legătură cu tratamentul actual:
 - sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită;
 - pancreatită sau recurență pancreatică;
 - eveniment hepatic grav;
 - suspiciunea de apariție de anticorpi neutralizanți când nu mai exista raspuns la dozele ajustate de tratament si /sau apar infecții repetate → dozare ac antileptinici neutralizanți → se întrerupe tratamentul
- nerespectarea cerințelor de automonitorizare și vizite la centrele clinice;
- scădere mai mare de 8% a hematocritului și întreruperea tratamentului recomandat de Serviciul de Hematologie;
- număr de globule albe $< 2500 \mu\text{L}$ sau număr absolut de neutrofile $< 1000 \mu\text{L}$ și întreruperea tratamentului recomandat de Serviciul de Hematologie;
- limfom aparut in timpul terapiei
- Glomerulonefrita proliferativă mezangială apărută în cursul tratamentului
- **absenta criteriilor de eficienta terapeutica**
- la cererea pacientului

VI. Prescriptori

Inițiere: Medici endocrinologi, medici diabetologi din centrele universitare amintite cu avizul **Comisiei de avizare a inițierii și continuării/intreruperii terapiei** cf cap IV. Pct. B subpct. 1- care vor verifica criteriile de includere și monitorizare a terapiei la fiecare pacient la fiecare 6 luni.

Continuare: medicii mai sus menționați sau medicii endocrinologi, diabetologi din zona administrativ teritorială a pacientului, care vor continua prescrierea în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

ANEXA 1

LIPODISTROFII CONGENITALE GENERALIZATE - FORME CLINICO-PATOGENE

Tip	CGL tip 1	CGL tip 2	CGL tip 3	CGL tip 4	CGL PPARG
transmitere	AR, OMIM #608594	AR, OMIM #269700	AR, OMIM #612526	AR, OMIM #613327	AR
Substrat genetic	Mutații <i>AGPAT2</i> , 9q34.22,23	Mutații <i>BSCL2</i> , 11q13	Mutații <i>CAV1</i> , 7q31	Mutații <i>CAVIN1</i>	Mutații <i>PPARG</i>
Fiziopatologie	<i>AGPAT2</i> = 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferaza 2, care catalizează acilarea acidului lisofosfatidic în acidul fosfatidic, compus intermediar în sinteza triacilgliceridelor și glicerofosfolipidelor	<i>BSCL2</i> codifică seipina, o proteină cu funcții incomplet cunoscute, dar care intervine în diferențierea adipocitelor și este concomitent exprimată în mai multe țesuturi, inclusiv testicule și creier	<i>CAV 1</i> codifică caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor.	<i>CAVIN1</i> codifică cavina 1, un factor proteic esențial în biogeneza caveolelor	(<i>PPARγ</i>) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină
Epidemiologie	Mai frecventă la pacienții de origine africană	Mai frecventă la pacienții de origine europeană, Orientul mijlociu, japoneză			
Vârsta de debut	Imediat după naștere	Imediat după naștere	La cca 3 luni postpartum	În perioada de sugar	
Țesut adipos facial	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓
Țesut adipos de importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular)	↔	↓↓↓↓	↔	↔	
Țesut adipos trunchi	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
Țesut adipos fesier	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
Țesut adipos măduvă osoasă	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↔	↔	↔
Distribuție/anomalii de țesut adipos	Este afectat doar țesutul adipos cu importanță metabolică (intraabdominal, intermuscular, subcutanat, de la nivelul măduvei osoase), nu și cel cu importanță mecanică	Afectare extinsă, severă și precoce comparativ cu tipul I: este afectat țesutul adipos cu importanță metabolică, dar și cel cu importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular)	Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică	Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică	Posibilă conservarea țesutului adipos facial
Diabet zaharat	Comun	Comun	Prezent	Comun	Prezent
Debutul DZ	Adolescență	8-10 ani	8 ani		Adolescență
insulinemie	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
trigliceride	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
HDL colesterol	↓↓ sau ↔	↓↓ sau ↔	-		
Leptina	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
Acanthosis	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă

Afectare osoasă/musculară/articulară	Dezvoltă chisturi osoase la nivelul oaselor membre postpubertar	Mers spastic	Statură mică	Osteopenie, deformări metafizare, rigiditate articulară Miopatie congenitală cu nivele serice crescute de CK Instabilitate atlanto-axială	
Afectare cardiacă	NA	cardiomiopatie hipertrofică, risc de deces precoce	NA	Alungire interval QT, risc crescut de aritmii maligne cu moarte subită	per
Hipertensiune	rară	rară	Nu este prezentă	?	?
Afectare GI	NA	NA	Megaesofag congenital Steatoză hepatică	Stenoză pilorică	Episoade recurente de pancreatită
Afectare intelectuală/neurologică	Inteligență normală	Poate asocia dizabilitate intelectuală (de obicei ușoară/moderată) Sdr de neuron motor superior Sdr neurodegenerativ progresiv, cu prognostic fatal Neuropatie motorie distală			
Alte caracteristici	Aspect acromegaloid	teratozoospermie	Poate asocia falimentul creșterii cu statură mică Hipocalcemie prin rezistență la vitamina D	Lipodistrofie cu debut tardiv în perioada de sugar Afectare nefrotică cu deficit de IgA	

ANEXA 2

LIPODOSTROFII PARȚIALE CONGENITALE – (FPLD = ”Familial Partial Lypodystrophies”) – FPLD2 și FPLD3 acoperă minim 50% cazuri
CARACTERIZARE CLINICO-PATOGENICĂ

Tip	FPLD1 Sdr. Koebberling	FPLD2 Sdr. Dunnigan	FPLD3	FPLD4	FPLD5	FPLD6	FPLD7	FPLD AKT2 linkată
Transmitere	Gena necunoscută, AD sau poligenic OMIM #608600	LMNA, AD sau codominant OMIM #151660	PPARG, AD OMIM #604367	PLIN1, AD OMIM #170290	CIDEC, AR OMIM #615238	LIPE, AR OMIM #615980	CAV1, AD OMIM #606721	AKT2, AD OMIM -
Substrat genetic	?	1q21-22, LMNA – lamina nucleară tip A	3p25.2, PPARG	15q26.1 – PLIN1, Peripilina 1	3p25.3, CIDEC	19q13.2 LIPE – Lipaza E, hormon-sensitivă	7q31.2 CAV1 – caveolina1	19q13.2 AKT2 – protein kinase B
Fiziopatologie	?	Incomplet cunoscută, modificări ale laminei nucleare, cu efect citotoxic	(PPAR γ) – receptor nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină Mutațiile PPARG determină inhibiția diferențierii adipocitelor în cursul diviziunii	Principala fosfoproteină din jurul picăturilor lipidice din adipocit, reglează metabolizarea a TG din depozite adipoase	CIDEC este necesară pentru formarea picăturilor lipidice uniloculare și pentru depozitarea optimă a țesutului gras	Rol principal în hidroliza esterilor de colesterol și a acilglicerolului din țesutul adipos	Caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor	Proteinkinaza B este implicată în transmiterea semnalului insulinei, mediază diferențierea adipocitelor
Epidemiologie	Mai frecvent la sexul feminin	>500 pacienți Mai frecvent la descendenții din Europa de nord, fenotip clinic și metabolic mai evident la sex feminin	20 familii	4 familii	O singură pacientă	2 familii	3 pacienți	O singură familie descrisă
Vârsta de debut	Copilărie	Pubertate, progresiv	Variabilă, predominant adultă	Copilărie/adol escență	19 ani	Debut după 30 ani		Debut după vârsta de 30 ani
Țesut adipos facial/regiune cervicală	↔ sau ↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↔ sau ↑	↑↑↑ +axilar, visceral	↑↑	↓↓	
Țesut adipos trunchi	↑↑	↓↓	↑↑	↔ sau ↑	↔	↔	↓↓	
Țesut adipos abdomen	↑↑	↓↓ sau ↑↑	↔ sau ↑↑	↔ sau ↑	↔	↑↑	↓↓	↑↑
Țesut adipos membre	↓↓↓	↓↓↓	↓↓ (mb inferioare)	↓↓ (mb inferioare)	↓↓↓	↓↓ (mb inferioare)	↑↑ (șolduri, coapse)	↓↓ (mb inferioare)
Țesut adipos regiune fesieră	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↔	↑↑	↓↓
Țesut adipos în regiunea pubiană (semn Dunningan)		↑↑↑				↑↑↑		
Țesut adipos în alte regiuni	↑↑ visceral	↑↑ submentonier, supraclavicular			↑↑ axilar, visceral	↑↑ axilar, torace dorsal, visceral		

Particularități	Caracteristica clinică patognomică = existența unei delimitări clare între țesuturile normale și cele lipoatrofice, concomitent cu raportul crescut pliu cutanat triceps/antebrăț și respectiv abdomen/coapsă	Aspect Cushingoid	Similar FPLD2, fără afectarea facială	Lipodistrofie parțială limitată la extremități	Lipodistrofie parțială limitată la extremități, hipertrofie adipoasă viscerală	Lipodistrofie membre inferioare cu hipertrofie adipoasă 1/2 superioară corp	Lipodistrofie parțială limitată la 1/2 superioară corp, cu acumulare țesut adipos fesier, șolduri, coapse	
Țesut muscular/oste oarticular		Creșterea masei musculare	Creșterea masei musculare	Aspect "musculos"	Creșterea masei musculare	Distrofie musculară cu creșterea creatinkinazei	Micrognație, hipoplazie de mandibulă	
Diabet Zaharat	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↔	
Debutul DZ	adult		Variabil, de la copilărie până la maturitate			Peste 40 ani		
Insulinemie	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↑↑↑
Trigliceride	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↑↑
Leptină					↓↓			
Afectare cardio-vasculară	Risc de boli cardiovasculare (BCI) HTA	Cardiomiopati e cu debut brusc și progresie rapidă Risc de moarte subită la vârste tinere Cardiomiopati e dilatativă	HTA cu debut precoce, instalarea sa ajută la dg diferențial cu FPLD2	Cardiomiopati e hipertrofică, BCI HTA		NA	Hipotensiune ortostatică simptomatică Hipertensiune pulmonară	
Steatoză	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑			↑↑
Afectare tract digestiv	Risc de pancreatită	NU	NU	NU	NU		Pancreatită Creșterea motilității tractului digestiv Vărsături ciclice	
Afectare intelectuală/neurologică	NU	NU	NU	NU	NU	NU	Sindrom neurodegenerativ Spasticitate membre inferioare cu debut tardiv, ataxie	
Funcție reproductivă	Nu s-a descries fenotip de SOPC	Risc de SOPC si infertilitate Risc de avorturi spontane, diabet gestațional	Infertilitate Amenoree primară/secundară SOPC	SOPC	Tulburări menstruale	Tulburări menstruale	Absența telarhăi	SOPC
Altele	Rată metabolică bazală crescută	Sdr nefrotic Acanthosis, xantoame		Microalbuminurie Glomeruloscleroză focală segmentară			Cataractă congenitală Retinopatie pigmentară	

				progresivă	dispariția în deosebi a țesutului adipos la nivelul feței			usoară, atrofie musculară			
DZ	↔ / ↑↑		↑↑	↑		NU	NU			NU	NU
Insulină	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑		NU	NU			NU	NU
Rezistență la insulină	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑ (copilărie)		NU	NU			NU	NU
hipertrigliceridemie	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑		NU	NU			NU	NU
Steatoză			Hepatomegalie, abdomen protruzionat	Hepatomegalie, citoliză hepatică, steatoză hepatică							
Leptină	↔ sau ușor ↓										
Afectare cardiovasculară		Ateroscleroză severă. Afectare ischemică cardiacă sau AVC precoce, la vârste de 6-20 ani (medie 14,5 ani)				Insuficiență tricuspidiană moderat-severă, hipertensiune pulmonară, fără semne de ischemie cardiacă				Afectare cardiacă rară	Fără ateroscleroză
Afectare a osteoarticulară, musculară, dermatologică	Hipoplazie de calviculă acroosteoliză, contractură a articulațiilor, dermatopatie restrictivă cu atrofiere cutanată pigmentări cutanate	Alopecie Întârziere a erupției dentare, lăplășii tegumentare, distrofie unghială, coxa valga, contracturile articulare progresive ediniți înghesuiți, cu erupție întârziată	Degete efilate, tendință la flexie interfalan giană și la flexie a coatelor			acroosteoliză absența claviculelor, osteoporoză severă, scolioză severă, contracturile articulare, distrofie unghială, tegumentele subțiri, uscate, cu pete maculare brune	hipoplazie unghială și de falange distale	vârsta osoasă întârziată, cifoscolioză toracică, contracturile articulare			acroosteoliză, contractură progresivă a articulațiilor or cifoscolioză Atrofie musculară, dar fără deficit muscular
Afectare neurologică/intelectuală	Inteligentă normală	Dezvoltare mentală și motorie normale Afectarea auzului de tip neurosenzorial		Dezvoltare intelectuală normală Surditate neurosenzorială	dizabilitate intelectuală, hipertonie cu hiperreactivitate	Dezvoltare cognitivă normală	Întârziere de achiziție limbaj, întârziere de achiziție motorii prin hipotonie musculară tulburări de conducere auz		surditate neurosenzorială, tulburări de alimentație și de dezvoltare NPI severe,	Dezvoltare cognitivă normală	
Alte manifestări	Tipul B asociată cu glomerulocleroză focală segmentară.			NU par să asociază predispoziție crescută pentru neoplazii				Carcinom hepatocelular până la finalizarea pubertății			

				Insuficiență testiculară primară								
Prognostic	Supraviețuire necunoscută, cazuri cu deces la vârstă tânără			Speranța de viață peste medie				Deces sub VC 8 luni, supraviețuire maximă = 15 ani		deces până la VC 12 ani	Prognostic vital variabil, de la câteva luni la viața adultă, medie 6 ani	Supraviețuire incompletă, posibil deces în decada 2 de viață

VC = vârsta cronologică

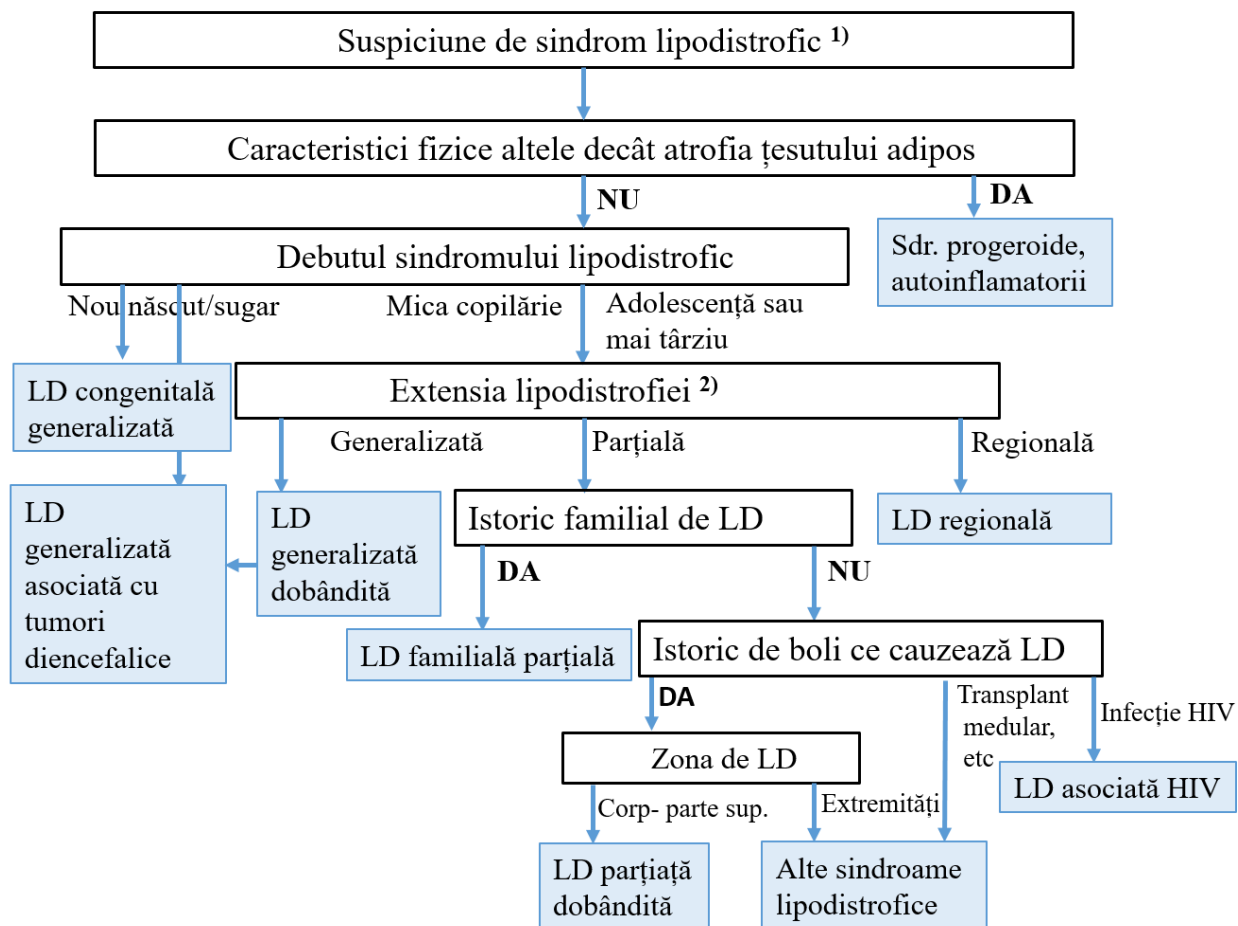
TABEL 2 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII PARȚIALE

Tip	SHORT syndrome	Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy	Lipodistrofie neonatală asociată cu mutație CAV1	Werner syndrome	Sdr Progeroide cu Cutix laxa	PCYT1A lipodystrophy (CGL tip 5)	Bloom syndrome	Warburg-Cinotti syndrome
Substrat genetic	PIK3R1, AD, OMIM #269880	FBN1, AD, OMIM #616914 fibrilina	CAV1, AD, OMIM #601047	WRN/RECQL2, AR, OMIM #277700	AD, ADCL3 OMIM#616603 AR tip IIB (ARCL2B) OMIM#612940	AR OMIM #123695	RECQL3, AR, OMIM #210900)	DDR2, AD, OMIM#618175
Vârsta de debut	Retard de creștere intrauterină	Debut la naștere	Debut de la naștere	Debut în decada 2	Prenatal			
Caracteristici generale	Statură mică, Hiperextensibilitate, Depresie oculară, anomalie Rieger (disgenezie cameră anterioară ochi), erupție dentară întârziată	Creștere accelerată,	refuzul alimentației și falimentul creșterii	Hipostatură relativă la TTG	Restricție de creștere pre și postnatală Hipotonie	Statură mică	Retard de creștere intrauterină și postnatal	Statură normală
Facies	Facies triunghiular, cu frunte proeminentă, ochi înfundați, aripi nazale subțiri, comisuri buzale deprimate, bărbie deprimată, urechi proeminente	facies progeroid, nas cărn proptosis, ochi înfundați, fante palpebrale antimongoloide Arahnodactilite, hiperextensibilitate, miopie, ectopie cristalin, ectazie durală boltă palatină ogivală,		Cataractă, Voce subțire, pițigăiată între 20 și 30 ani: atrofie tegumentară, calviție	Facies triunghiular cu baze frontale, urechi proeminente jos inserate, piele laxă și subțire, desen venos superficial, cataractă sau matitate corneană, hiperlaxitate articulară		Facies prelung și îngust Urechi proeminente, retro și micrognație, aplazie area oaselor malare Pot dezvolta eritem facial, mâini, antebrațe, exacerbarea de expunerea la soare	Fante palpebrale înguste, scăderea acuității vizuale, facies prelung, urechi rotative posterior Vascularizație corneană crescută cu apariția panus, nas subțier cu hipoplazie de aripi nazale
Lipodistrofie	progresivă (față, torace, membre superioare) cu conservarea feselor și a membrilor inferioare.	Lipodistrofie generalizată, de la naștere		Lipodistrofie parțială, predominant membre			Absența țesutului adipos la nivelul feței Aspect "emaciat" în copilărie Obezitate centrală în viața adultă	Lipoatrofie față, mâini și picioare,
DZ	↑↑ (adult tânăr)	Fără afectare metabolică		↑↑		↑↑↑	↑↑	

Insulină	↑↑	Fără afectare metabolică				↑↑↑	↑↑	
Rezistență la insulină	↑↑ (copilărie și adolescență)	Fără afectare metabolică						
hipertrigliceridemie		Fără afectare metabolică		↑↑		↑↑↑	↑↑	
Steatoză		Fără afectare metabolică				Steatoză hepatică precoce și severă		
Afectare cardiovasculară		Dilatare rădăcină aorta PVM Fără ateroscleroză, fără complicații cardiace ischemice	hipertensiune pulmonară	Ateroscleroză, BCI				
Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică		Scolioză/cifoză, pectus excavatum, tendință la cicatrici, hipotonie musculară, pete lentiginose	cutis marmorată	Pierdere masa musculară, osteroporoză				Hipertrofia generalizată a articulațiilor mâinilor, contracturi și hipertrofii articulare Anomalii dentare, hiperkeratoză foliculară fibroze palmare, acroosteoliză cu pierderea unghiilor/degetelor picioare
Afectare neurologică/intelectuală	Afectarea auzului de tip neurosenzorial			Dezvoltare cognitivă normală	Deficit intelectual moderat Hipotonie generalizată		Dezvoltare cognitivă normală	
Alte manifestări		Dezvoltare pubertară normală		Hipogonadism			Hipotiroidism La sexul feminin pubertate întârziată și menopauză precoce La sexul masculin progresie pubertară normală, dar uneori evoluție spre atrofie; criptorhidism infertilitate masculină în toate cazurile	
Prognostic		Durata de supraviețuire necunoscută, unii pot atinge viața adultă		Risc de malignități Neoplazii tiroidiene, melanom meningiom sarcoame de țesuturi moi leucemii neoplazii osoase deces ~ 50 ani			Risc crescut de neoplazii, tipuri ca în populația generală cele mai frecvente – leucemii, limfoame Supraviețuire maxim 30 ani	Durată de viață medie, câțiva dintre pacienți au depășit 50 ani

PVM – prolaps de valvă mitrală

ANEXA 4



Adaptat după "Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES)"(12)

1) se suspectează sindroame lipodistrofice la pacienți cu rezistență severă la insulină, diabet zaharat, hipertrigliceridemie și tulburări metabolice, cum ar fi ficatul gras nonalcoolic (NAFLD),

2) Este util RMN ponderat T1 whole-body pentru a evalua lipodistrofia. Când lipodistrofia prezintă o simetrie bilaterală, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie parțială. Când lipodistrofia este asimetrică, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie regională. (LD=lipodistrofie; Sdr.=sindrom)"

4. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 356 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM

I. Indicații terapeutice

Mosunetuzumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două tratamente sistemice anterioare.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu limfom folicular (LF) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin două regimuri anterioare de terapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecții active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu și/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumab trebuie întreruptă pe perioada alăptării și timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament.

IV. Tratament

LF recidivat sau refractar

Mosunetuzumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spațiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacțiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC).

Mosunetuzumab este destinat exclusiv administrării în perfuzie intravenoasă. Mosunetuzumab trebuie diluat utilizând o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Pentru administrarea Mosunetuzumab nu trebuie utilizate filtre de tipul celor încorporate în linia de perfuzie. Filtrele din camerele de picurare pot fi utilizate pentru a administra Mosunetuzumab.

Pentru prevenirea evenimentelor adverse severe, cum ar fi SEC sau reacțiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumab se va efectua o premedicație (tabelul 1) care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) și un antihistaminic (clorhidrat de difenhidramină).

- În primul ciclu de tratament se realizează o escaladare a dozei astfel: Ziua 1: 1 mg; Ziua 8: 2 mg; Ziua 15: 60 mg (tabelul 2);
- În ciclul 2, se va administra o singură doză de Mosunetuzumab, respectiv: Ziua 1: 60 mg;
- Începând cu ciclul 3 se administrează o singură doză: Ziua 1: 30 mg.
- Mosunetuzumab se administrează în cicluri de 21 de zile, pe parcursul a 4 ore în prima cură de tratament. Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, în ciclurile ulterioare acestea se pot administra pe parcursul a 2 ore.

Doze

Profilaxie și premedicație

Mosunetuzumab trebuie administrat pacienților după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicația recomandată pentru SEC și reacțiile legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 1

Premedicație care trebuie administrată pacienților înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab

Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclurile 1 și 2: toți pacienții Începând cu ciclul 3: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Doza recomandată de Mosunetuzumab pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2

Doza de Mosunetuzumab pentru pacienții cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ziua de tratament	Doza de Lunsumio	Viteza de perfuzare
Ciclul 1	Ziua 1	Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	
	Ziua 15	
Ciclul 2	Ziua 1	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Lunsumio pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	

Durata tratamentului

Mosunetuzumab trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepția cazului în care apar toxicități inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienții care obțin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienții cu răspuns parțial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumab după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepția situației în care pacientul are reacții toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă în ciclul 1 se întârzie administrarea oricărei doze cu > 7 zile, se va administra din nou doza anterioară tolerată înainte de a se relua tratamentul conform schemei planificate.

Dacă întreruperea administrării are loc între ciclurile 1 și 2 iar perioada de întrerupere rezultată este ≥ 6 săptămâni, Mosunetuzumab se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul planificat în ciclul 2, cu doza de 60 mg în ziua 15.

Dacă întreruperea administrării având ca rezultat o perioadă fără tratament de ≥ 6 săptămâni are loc între oricare dintre ciclurile începând cu ciclul 3, Mosunetuzumab se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul conform schemei planificate, cu doza de 30 mg în ziua 15.

Modificarea dozei

În cazul pacienților care prezintă reacții adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecție gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor.

Reacțiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția/sepsisul. Este posibil ca reacțiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor din tabelul 3.

Tabelul 3

Gradele de severitate SEC¹ și gestionarea corespunzătoare

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
<p>Gradul 1 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$</p>	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele - Perfuzia trebuie reluată la aceeași viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis - Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trebuie tratate simptomele <p>Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4,5} 	<p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent</p>
<p>Gradul 2 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus⁶ prin canulă nazală sau mască facială fără etanș</p>	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele - Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis - Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trebuie tratate simptomele <p>Dacă nu se observă nicio îmbunătățire după tratarea simptomelor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4,5} 	<p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Premedicația se va optimiza după cum este necesar⁷ Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.</p>

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
<p>Gradul 3 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut⁸ prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi</p>	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} <p>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică 	<p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie</p> <p>Pacienții trebuie spitalizați pentru administrarea perfuziei următoare</p> <p>Premedicația trebuie optimizată după cum este necesar⁷</p> <p>Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.</p>
<p>Gradul 4 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)</p>	<p>Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} <p>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică 	

¹ ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedicația poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmați aceste instrucțiuni privind gestionarea lor

² Dacă SEC este refractar la tratament, luați în considerare alte etiologii, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară 3 Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente) până la ameliorarea clinică

⁴ În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăși 800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

⁵ Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor și simptomelor de SEC, se poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Mosunetuzumab, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depășească 3 doze

⁶ Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit < 6 l/minut

⁷ Pentru informații suplimentare, consultați Tabelul 1

⁸ Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit ≥ 6 l/minut

⁹ Riegler L et al. (2019)

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Reacții toxice inacceptabile;
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

5. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 357 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 358 cod (L03AA14): DCI LIPEGFILGRASTIMUM cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 358 cod (L03AA14): DCI LIPEGFILGRASTIMUM

I. Indicații:

Reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $\geq 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influența negativ evoluția pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $> 10\%$ dar $< 20\%$: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienții prezintă alți factori de risc asociați
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile $< 10\%$ profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

- Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie
- Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ sau $< 1,0 \times 10^9/l$ care se estimează că va scădea sub $0,5 \times 10^9/l$ în interval de 48 ore, însoțit de febră sau semne clinice de sepsis
- Infecții cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie și/sau febră
- Toleranța dificilă la tratament adjuvant care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Leucemie mieloidă cronică
- Leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
- Sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Lipegfilgrastim se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la aproximativ 24 ore după terapia citostatică.

Aceasta doza este administrată la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea de 45 kg și peste.

La pacienții adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea sub 45 kg, doza se stabilește în funcție de greutatea corporală.

Prima administrare trebuie efectuată sub supraveghere medicală directă.

V. Monitorizarea tratamentului:

- examen clinic:
 - semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
 - apariția edemelor
 - dimensiunile splinei
- hemoleucograma
- probe hepatice și renale
- albumina serică
- probe bacteriologice
- examen sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrită acută
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febră și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacții de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.”

6. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 358 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 359 cod (L04AA43-SHUa): DCI RAVULIZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 359 cod (L04AA43-SHUa): DCI RAVULIZUMABUM

Introducere

Sindroamele de *microangiopatie trombotică (MAT)* reunesc un spectru larg de afecțiuni cu manifestări clinice și histologice comune. Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ³. Deși afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60-70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine⁴. Identificarea anomaliilor genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal) (Tabel 1).

Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului⁵

Proteina afectată	Frecvența (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20-30	60	70-80	80-90
Proteina CFHR 1/3	6	70-80	30-40	20
MCP	10-15	Fără indicație de plasmafereză	<20	15-20
Factor I	4-10	30-40	60-70	70-80
Factor B	1-2	30	70	1 caz raportat
C3	5-10	40-50	6	40-50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. *Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009*

Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46) pot obține remisiune clinică spontană și prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală⁴. Mortalitatea pacienților cu SHUa este de aproximativ 2-4% în rândul populației adulte și de 8-14% în rândul populației pediatrice.

Utilizarea inhibitorilor de complement a îmbunătățit semnificativ evoluția pacienților cu SHUa și astfel au devenit terapii standard pentru managementul acestor pacienți. Eculizumabul și ravulizumabul sunt aprobate de FDA (Food and Drug Administration) pentru tratamentul SHUa din 2011, respectiv din 2019. Eficiența și profilul de siguranță al eculizumabului au fost demonstrate în studii clinice atât la pacienți adulți, cât și la pacienți pediatrici cu SHUa. Însă, administrarea eculizumabului la intervale de 2 săptămâni a condus la necesitatea utilizării unui medicament cu frecvență de administrare mai redusă și cu eficiență și tolerabilitate similare. Ravulizumabul, un inhibitor de complement de nouă generație, a fost conceput prin modificarea structurală a eculizumabului la nivelul a 4 aminoacizi, ceea ce a permis reciclarea medicamentului la nivelul compartimentului vascular și creșterea timpului său de înjumătățire de 4 ori față de eculizumab. Astfel, ravulizumabul a dobândit avantajul reducerii frecvențelor de administrare.

Eficacitatea și tolerabilitatea Ravulizumabului a fost evaluată în 2 studii clinice, unul adresat populației adulte și unul populației pediatrice. Studiul efectuat pe populația adultă a fost un studiu clinic de fază 3, multicentric, cu un singur braț terapeutic ce a inclus 56 de pacienți cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului. Perioada inițială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 4.5 ani. La inițierea tratamentului 93% dintre pacienți aveau afectare extrarenală, 71.4% se aflau în stadiul 5 al bolii cronice de rinichi, 51.8% erau în dializă și 14% aveau istoric de transplant renal. Tratamentul cu ravulizumab a determinat inhibarea imediată, completă și susținută a C5 la toți pacienții. Răspunsul complet al MAT în perioada inițială de tratament a fost de 53.6% și a crescut la 60.7% în perioada de extensie a studiului. Acest răspuns a fost obținut într-o perioadă mediană de timp de 86 de zile (7- 169).

Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului și scăderea valorii serice a creatininei cu $\geq 25\%$ au fost observată la 83.9%, 76.8% și respectiv 58.9% dintre pacienți. Îmbunătățirea ratei de filtrare glomerulară (categoriei BCR) a fost observată la 68.1% dintre pacienți, iar 58.6% dintre pacienții aflați pe dializă la începerea tratamentului nu au mai necesitat această procedură după 183 de tratament cu ravulizumab. În ceea ce privește profilul de siguranță, nu au fost raportate reacții adverse neașteptate. Toți pacienții au experimentat cel puțin o reacție adversă, 34.5% reacții adverse asociate tratamentului și 51.7% reacții adverse importante. Nu a fost raportată nicio infecție meningococică, iar rata de deces observată a fost de 6.9%⁸. Studiul efectuat pe populația pediatrică a fost un studiu clinic de fază 3, multicentric, cu un singur braț terapeutic ce a inclus 18 pacienți cu vârsta <18 ani, care nu au primit anterior tratament cu inhibitori ai complementului. Perioada inițială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 50 de săptămâni.

La inițierea tratamentului 72.2% dintre pacienți aveau afectare extrarenală, 38.9% aveau necesar de terapie intensivă, iar rata de filtrare glomerulară era 22 ml/min/1.73m². După 26 de săptămâni de tratament răspunsul complet privind MAT a fost observat la 77.8% dintre pacienți, iar după 50 de săptămâni 94.4%. Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului și scăderea valorii serice a creatininei cu $\geq 25\%$ au fost observate la 94.4%, 88.9% și respectiv 83.3% dintre pacienți. A fost observată o îmbunătățire semnificativă a ratei de filtrare glomerulară la 26 de săptămâni (80 ml/min/1.73m²) și 50 de săptămâni (94 ml/min/1.73m²). Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate, decese sau infecții meningococice⁹.

I. Indicația terapeutică

Ravulizumab este indicat în tratamentul pacienților cu diagnostic de SHUa, cu greutate corporală ≥ 10 kg, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la acesta.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

- Pacienți cu microangiopatie trombotică (MAT) mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:
 - Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat faptul că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
 - Trombocitopenie
 - Afectare de organ
 - Rinichi: injurie acută a rinichiului, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
 - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară³ (asocierea nu este obligatorie).
 - Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
 - Dozarea activității proteazei ADAMTS13
 - Excluderea cauzelor infecțioase (SHU secundar infecției cu E. Coli entero-patogen: SHU-STE_C), medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor.
 - Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**).
 - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
 - Teste funcționale (CH50 și AP50)
 - Cuantificarea produșilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
 - Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
 - Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).
- Pacienți care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la acesta.

Inițierea tratamentului cu Ravulizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatele acestor teste (cu excepția C3 și C4, multe sunt greu accesibile, cu rezultat disponibil după perioade lungi de timp).

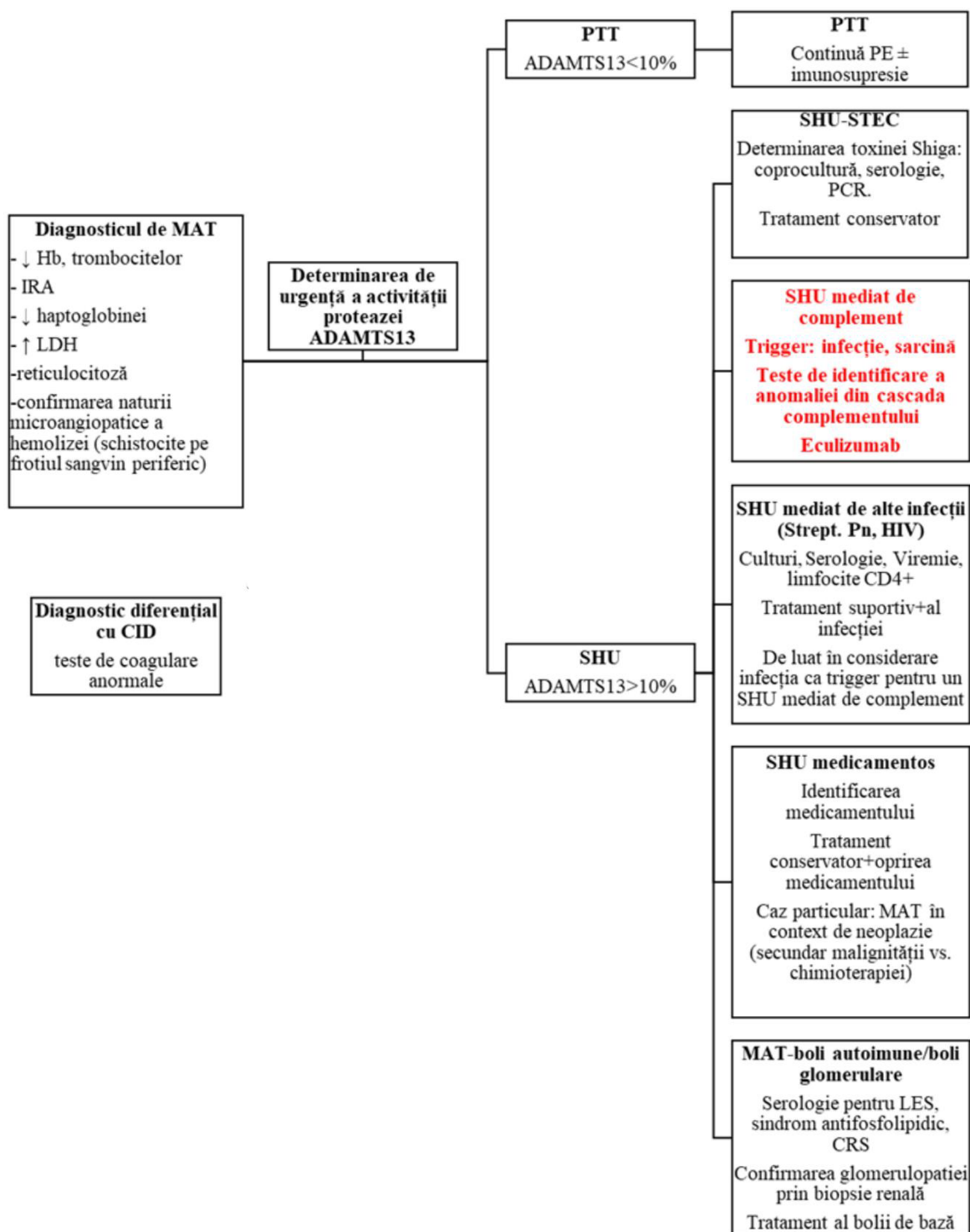


Figura 1. Algoritmul de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică.

Algoritm adaptat după *Brocklebank et al*³ și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxin E.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24-48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de suplere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu inhibitori C5 de tipul ravulizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigație	
Teste funcționale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H
Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 și C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H și anti-factor I
Teste genetice	Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerol kinaza ϵ

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016

Abrevieri: MCP, membrane cofactor protein; sMAC, complexul de atac al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.

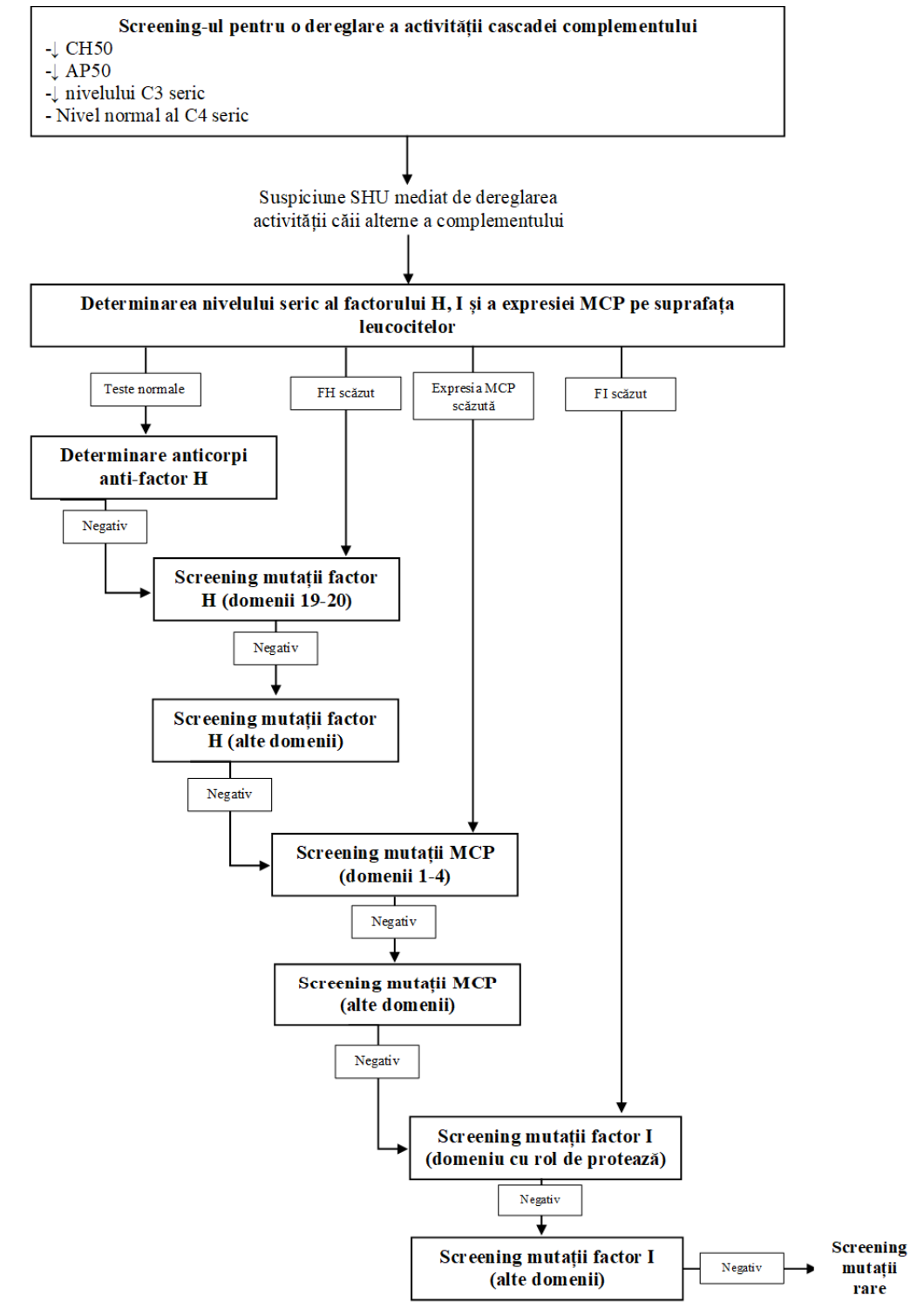


Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. *Abrevieri: CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactor protein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner & Rector's The Kidney.*

2. Criterii de excludere:

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotica secundara (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)

III. Tratament

- **Obiectivele tratamentului**
- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare

Mecanism de acțiune

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal de tip IgG_{2/4K} care se leagă specific de componenta C5 a cascadei complementului, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) și C5b (subunitatea inițiatoare a complexului de atac membranar) și previne formarea complexului de atac membranar (C5b-9). Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și pentru clearance-ul complexelor imune.

Compoziția cantitativă și calitativă

Formula de ravulizumab este produsă din cultură celulară obținută din ovar de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie cu ADN recombinant. Acesta se regăsește sub formă de concentrat de soluție perfuzabilă, în 2 cantități:

- Flacon de 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 3 ml conține ravulizumab 300 mg (100 mg/ml). După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.
- Flacon de 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 11 ml conține ravulizumab 1100 mg (100 mg/ml). După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.

Forma farmaceutică

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

- Flacoane de 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă. Soluție transparentă, limpede până la ușor gălbuie, cu pH 7,4.

Doze și modalitate de administrare

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 3.

Ravulizumab sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml trebuie diluat în ser fiziologic 0.9% până la o concentrație finală de 50 mg/ml. În urma diluției, trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 3 și Tabelul 4). Dacă apare un eveniment advers în timpul administrării de ravulizumab, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei medicului. Pacientul trebuie monitorizat timp de o oră după perfuzie.

a. Pacienți care nu au primit anterior tratament cu eculizumab

Doza de încărcare: doză unică administrată conform statutului de adult sau copil/adolescent și a greutății corporale

Dozele de menținere: prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare și ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de adult sau copil/adolescent și a greutății corporale

b. Pacienți care necesită conversia de pe eculizumab pe ravulizumab

Doza de încărcare: doză unică administrată la 2 săptămâni de la ultima perfuzie cu Eculizumab, conform statutului de copil/adolescent și a greutății corporale

Dozele de menținere: prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare și ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de copil/adolescent și a greutății corporale

NB: La pacienții pediatrici cu greutate ≥ 10 kg dar < 20 kg prima doză de menținere se administrează tot la 2 săptămâni după doza de încărcare, însă ulterior dozele de menținere e vor administra la intervale de 4 săptămâni;

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 3. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală \geq cu 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menținere (mg)*	Interval administrare doze menținere (săptămâni)
≥ 40 până la < 60	2400	3000	8
≥ 60 până la < 100	2700	3300	8
≥ 100	3000	3600	8

*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare, iar ulterior următoarele doze la interval de 8 săptămâni

Tabelul 4. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, în funcție de greutate, la copiii și adolescenți cu greutate corporală ≥ 10 kg și < 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menținere (mg)*	Interval administrare doze menținere (săptămâni)
≥ 10 până la < 20	600	600	4
≥ 20 până la < 30	900	2100	8
≥ 30 până la < 40 kg	1200	2700	8

*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza încărcare, iar ulterior următoarele doze la interval de 8 săptămâni

c. Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de administrare de plasmă, plasmafereză sau imunoglobulină intravenoasă (Ig I.V.)

Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu plasmă, plasmafereză sau Ig I.V. (Tabelul 5).

Tabelul 5. Doza suplimentară de ravulizumab după administrare de plasmă, plasmafereză sau administrare de Ig I.V.

Interval greutate corporală (kg)	Ultima doză (cea mai recentă) (mg)	Doză suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții de administrare de plasmă/plasmafereză (mg)	Doză suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig I.V.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4h după efectuarea fiecărei ședințe de plasmafereză	În decurs de 4h de la terminarea unui ciclu de Ig I.V.

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu ravulizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicația de utilizare a tratamentului cu ravulizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).
- Au fost raportate cazuri de conversie a tratamentului de pe eculizumab pe ravulizumab post-transplant renal, cu evoluție favorabilă

Tabel 6. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală

Riscul de recădere	Strategia de prevenție
Risc crescut (50-100%) (Tabel 1 și 2, Figura 2) <ul style="list-style-type: none"> • Istoric de recădere precoce • Prezența unei mutații patogenice • Prezența unei mutații de tip "gain-of-function" 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia cu ravulizumab este indicată • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat <ul style="list-style-type: none"> • Pacienți fără mutație identificată • Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă • Prezența unei mutații izolate a factorului I • Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia cu ravulizumab este indicată
Risc scăzut <ul style="list-style-type: none"> • Mutație izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare 	<ul style="list-style-type: none"> • Fără profilaxie

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Tratatamentul cu ravulizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.
 - nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

V. Atenționări și precauții speciale pentru monitorizare

Măsuri adjuvante

Vaccinare anti-meningococică și antibioprofilaxie

Se recomandă profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu ravulizumab prin vaccinare pentru tulpinile A, B, C, W, Y:

- Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab;
- Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel. Se vor utiliza antibiotice cu activitate anti-meningococică;
- În anumite situații, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu ravulizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și *Haemophilus Influenzae*.

VI. Monitorizarea tratamentului

Tabel 7. Monitorizare

Evaloare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Inițial
	Examen clinic complet	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	

	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezența/absența schizocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 și C4 seric	Inițial
	Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP	Inițial
	Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50	Inițial
	Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I	Inițial
	Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)	Inițial
	Teste genetice	Inițial
Monitorizarea eficacității terapiei cu ravulizumab	CH50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	AP50 (țintă: <10%)	Inițial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului)	În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schizocite)	Inițial, lunar

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Indicații de întrerupere a tratamentului

Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice:

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase);
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Dacă se decide oprirea medicamentului pacienții trebuie să fie monitorizați atent clinic și paraclinic timp de cel puțin 16 săptămâni pentru elemente sugestive de recădere a bolii.
 - Clinic: afectare neurologică, convulsii, angină, tromboză sau creșterea tensiunii arteriale
 - Paraclinic, prezența concomitentă a cel puțin 2 din următoarele: scăderea numărului de trombocite cu $\geq 25\%$ din valoarea inițială sau din valoarea maximă atinsă în timpul tratamentului, creșterea creatininei cu $\geq 25\%$ din valoarea inițială sau valoarea nadir din timpul tratamentului, creșterea LDH-ului cu $\geq 25\%$ din valoarea inițială sau valoarea nadir din timpul tratamentului.
- Dacă după oprirea tratamentului cu ravulizumab boala recade, se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu ravulizumab sau măsuri suportive pentru tratamentul leziunilor specifice de organ.

Reacții adverse ale tratamentului cu Ravulizumab

Reacțiile adverse asociate administrării de ravulizumab observate în studiile clinice și cele din experiența de după punerea pe piață a medicamentului sunt menționate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Reacții adverse asociate administrării de ravulizumab

	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie, febră, status pseudogripal	Frisoane
Complicații legate de administrare	-	Reacție asociată perfuziei	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-	Urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie	-
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv	-	Artralгии, mialгии, spasme musculare	-
Tulburări ale sistemului imun	-	-	Hipersensibilitate, anafilaxie
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață	Vărsături, dureri abdominale, dispepsie	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	-
Infecții	Infecție a tractului respirator superior	-	Infecție meningococică, infecție gonococică

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie și hemato-oncologie pediatrică **din unitatile sanitare prin care se deruleaza programul.”**

7. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 359 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ (t -MAB), ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Ravulizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută pentru proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (MAC).

I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

RAVULIZUMAB este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

Nu se indica tratamentul cu ravulizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

Pacienții cu indicație de tratament sunt definiți ca adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mare, cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin toate cele trei criterii:

a) Hemoliză intravasculară semnificativă (creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, scăderea hemoglobinei, scăderea haptoglobinei, prezența reticulocitozei) cu evidențierea a cel puțin unuia din următoarele criterii:

- Anemie hemolitică semnificativă cu sau fără dependență sau istoric de transfuzii
- Tromboză venoasă sau arterială
- Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
- Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
- Durere abdominală recurentă sau disfație care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee.

b) Prezența clonei majore leucocitare HPN $\geq 10\%$ identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite) cu recomandarea de gate conform ghidurilor.

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicații :

- Infirmitatea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)
- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva Neisseria meningitidis
- Tratamentul cu Ravulizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
 - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
 - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

- a. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH/haptoglobinei, normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei).
- b. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Doze și Mod de administrare.

Doze

Ravulizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii. La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2 μm și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Ravulizumab 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ravulizumab 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg Interval greutate corporală (kg)

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de dozare
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Instrucțiunile privind începerea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreținere de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos

Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) sau imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.)

S-a demonstrat că tratamentul cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentrațiile serice de ravulizumab. Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu SP, PF sau Ig i.v. (Tabelul 3).

Tabelul 3: Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doza de ravulizumab cea mai recentă (mg)	Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții SP sau PF	Doza suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 ore după fiecare intervenție de SP sau PF	În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig i.v.

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă, kg = kilogram, SP = schimb de plasmă, PF = plasmafereză

Mod de administrare.

Ravulizumab concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. După diluare, Ravulizumab trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 4 de mai jos).

Tabelul 4: Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreținere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici – deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN în studiile clinice este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Infecție meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea ravulizumabului crește susceptibilitatea pacientului la infecție meningococică/sepsis cu meningococ (*Neisseria meningitidis*). Poate să apară boală meningococică cauzată de orice serogrup. Pentru a reduce acest risc de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a terapiei cu ravulizumab depășește riscul de dezvoltare a unei infecții meningococice. Pacienții care încep tratamentul cu ravulizumab mai devreme de 2 săptămâni după administrarea unui vaccin meningococic trebuie să urmeze tratament profilactic antibiotic adecvat în decurs de 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W135 și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie vaccinați sau revaccinați conform ghidurilor naționale actuale privind vaccinarea. Dacă un pacient trece de la tratamentul cu eculizumab, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este la zi, conform ghidurilor naționale privind vaccinarea.

Vaccinarea poate să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene. Au fost raportate cazuri grave sau letale de infecții meningococice/sepsis meningococic la pacienții tratați cu ravulizumab și la pacienții tratați cu alți inhibitori ai complementului terminal. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne precoce ale infecției meningococice și sepsisului cu meningococ, evaluați imediat ce infecția este suspectată și tratați cu antibiotice adecvate. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenței medicale. Medicii trebuie să furnizeze pacienților o broșură de informare a pacientului și un card pentru pacient.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienții să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. Ca rezultat, pacienții cu boli mediate de complement pot manifesta o accentuare a semnelor și simptomelor bolii de fond. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru simptome ale bolii după vaccinarea recomandată.

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* și pneumococi și trebuie să respecte strict recomandările naționale privind vaccinarea pentru această grupă de vârstă.

Alte infecții sistemice

Tratamentul cu ravulizumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Ravulizumabul blochează activarea complementului terminal; prin urmare, pacienții pot avea o susceptibilitate crescută la infecții cauzate de specia *Neisseria* și de bacteriile încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specia *Neisseria* (exceptând *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Pacienților trebuie să le fie furnizate informațiile din Prospect pentru a le spori gradul de conștientizare privind posibilele infecții grave și semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții cu privire la prevenirea gonoreei.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament.

Sarcina

Datele clinice provenite din utilizarea ravulizumabului la femeile gravide sunt inexistente.

Nu s-au efectuat studii non-clinice cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Au fost desfășurate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător. În aceste studii nu au fost identificate toxicități asupra funcției de reproducere specifice în asociere cu nicio substanță testată. Este cunoscut faptul că IgG umane traversează bariera placentară umană și, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere.

La femeile gravide, utilizarea ravulizumabului poate fi luată în considerare după evaluarea riscurilor și beneficiilor.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină BB5.1 nu au identificat nicio reacție adversă pentru pui, ca urmare a consumării laptelui provenit de la femelele tratate.

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii non-clinice specifice cu ravulizumab privind fertilitatea.

Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină (BB5.1) nu au identificat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor sau masculilor tratați.

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Ravulizumab. Pacienții

cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). În cazul unei doze omise, reluați programul regulat cât mai curând posibil. Programul de dozare poate varia ocazional cu ± 7 zile față de ziua programată pentru infuzie (cu excepția primei doze de întreținere a Ravulizumab), dar doza ulterioară ar trebui administrată conform programului original.

Înainte de inițierea tratamentului necesită screening viral pt VHB, VHC, HIV

Înainte de fiecare administrare a tratamentului este necesară evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serică, Test Coombs direct și indirect, funcția hepatică, funcția renală, bilirubina Totală și bilirubina indirectă.

VI. Indicații de întrerupere a tratamentului

PNH este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe parcursul vieții pacientului. Dacă pacienții cu PNH trebuie să întrerupă tratamentul cu Ravulizumab, aceștia ar trebui să fie monitorizați atent pentru semne și simptome de hemoliză, identificate prin creșterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăți de respirație (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Monitorizați orice pacient care trebuie să întrerupă Ravulizumab timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza și alte reacții. Dacă apar semne și simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luați în considerare reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atenționări legate de întreruperea tratamentului:

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Ravulizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absența diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininei; sau tromboză.
- Pacienții care întrerup tratamentul cu Ravulizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.
- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Ravulizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă $>50\%$ din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și pediatrie.”

Anexa nr. 1**CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE
DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (RAVULIZUMAB)****INTRODUCERE**

Acest consimtamant este adresat adultilor care sufera de Hemoglobinurie paroxistica nocturna(HPN). Documentul ofera informatii despre Ravulizumab, cum va fi administrat si informatii importante de siguranta pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE RAVULIZUMAB?

Ravulizumab este un medicament folosit pentru a trata pacientii cu hemoglobinurie paroxistica nocturna in care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul sunt substante care in sange pot lega tinte specifice. Uman se refera la faptul ca au fost fabricati pentru a fi cat mai asemanatori cu anticorpul umani. Monoclonal inseamna ca toata medicatia provine dintr-o singura clona de anticorp si toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ si complicatii trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic si afectarii pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Ravulizumab este un anticorp care leaga una din partile sistemului complementului si o face inactiva. Asadar Ravulizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sange mici si formarea cheagurilor de sange, reduce simptomatologia si distrugerea de organe in cadrul acestei afectiuni. Cum HPN este o boala cronica, Ravulizumab este prevazut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente**Care sunt datele de siguranta referitoare la Ravulizumab?****INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE**

Cum Ravulizumab blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui. Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece pot fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Ravulizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar

tratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu *Neisseria meningitidis*, pana cand vaccinul va avea timp sa își faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinarea anti-meningococica cu cel putin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel putin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome: dureri de cap cu greutate si varsaturi, dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita, febra, eruptie, confuzie, dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti starea medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Ravulizumab, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- a. Primirea vaccinului impotriva meningitei pentru a reduce riscul infectiei cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- b. Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- c. Continuarea si intreruperea tratamentului cu Ravulizumab trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Cum incep terapia cu Ravulizumab?

Ravulizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

- a. Cardul de siguranta al pacientului: este foarte importanta identificarea rapida si tratarea anumitor tipuri de infectie la pacientii care primesc Ravulizumab; asadar veti primi un Card de siguranta care contine simptomele specifice pe care dumneavoastra trebuie intotdeauna sa le urmariti. Purtati cu dumneavoastra intotdeauna acest card si aratati-l oricarui reprezentant al sistemului medical.
- b. Brosura de informare a pacientului cu HPN
- c. Medicul dumneavoastra va va oferi participarea in Registrul HPN

Cum se administreaza Ravulizumab ?

Ravulizumab este administrat prin injectare intravenoasa, sub forma de perfuzie intravenoasa care dureaza intre 10 si 75 minute. Trebuie preparata si administrata de catre medic sau alta persoana calificata (asistenta medicala) in domeniul sanatatii. Asa cum se intampla cu toate medicamentele administrate intravenos, Ravulizumab poate cauza reactii adverse imediate sau intarziate. Va rugam, contactati medicul daca aceasta se intampla.

Medicul sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinul impotriva infectiei meningococice cu 2 saptamani inaintea primei administrari si in unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infectiei cu *Neisseria meningitidis*.

Dupa fiecare injectare veti fi monitorizati pentru o ora. Vetii observa cu atentie instructiunile date de medicul dumneavoastra.

Care sunt dozele de Ravulizumab folosite?

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Ravulizumab?

Deoarece HPN este o boala cronica Ravulizumab este prevazut ca un tratament de durata.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Ravulizumab trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Ravulizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Ravulizumab.

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Ravulizumab au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Ravulizumab fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Ravulizumab, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Acestea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Ravulizumab?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Ravulizumab actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistematica

Reactii alergice

Ravulizumab contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Ravulizumab, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Ravulizumab daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Ravulizumab strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament

Alaptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman, înastfel ca nu poate fi exclusă posibilitatea ca ravulizumab să treacă in laptele pe care copilul dumneavoastra il primeste si nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de ravulizumab la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

Ravulizumab este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si infectii la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul, in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia, in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: Ravulizumab) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Ravulizumab.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient Data
Semnatură pacient

Nume și prenume medic Data
Semnatură medic"

- 8. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 360 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM

Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de Escherichia coli prin tehnologie de recombinare a ADN-ului. Ranibizumabul este un fragment de anticorp monoclonal recombinant umanizat care acționează împotriva factorului A de creștere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV110, FECV121 și FECV165), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 și RFECV-2. Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale și la neovascularizație, precum și la creșterea permeabilității vasculare, considerându-se că toți acești factori contribuie la afectarea vizuală cauzată de edemul macular diabetic.

I. Indicații terapeutice

Ranibizumab este indicat la adulți pentru:

- Tratatamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratatamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Pacienți adulți cu afectarea acuității vizuale determinate de edemul macular diabetic
- Pacienți adulți cu afectarea acuității vizuale determinate de neovascularizația maculară din DMLV

2. Criterii de excludere

- Pacienți cu hipersensibilitate la unul din componenții medicamentului.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

III. Tratatament

1. Doze

Ranibizumab trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

Doza recomandată de la adulți, pentru ambele indicații, este de 0,5 mg administrată ca injecție unică intravitreană. Aceasta corespunde unui volum de injecție de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

2. Mod de administrare

Flacon de unică folosință, exclusiv pentru administrare intravitreană.

Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Flaconul trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

Procedura de injectare trebuie să aibă loc în condiții aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuși sterile, a unui câmp steril și a unui blefarostat steril (sau un echivalent) și disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase.

Înainte de injectare trebuie să se administreze un anesteziec adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafața pleoapelor și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreană, evitându-se meridianul orizontal și țintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injecții trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

3. Perioada de tratament

Tratamentul la adulți este început cu o injecție pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, și anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă și nu apar modificări ale altor semne și simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului.

În continuare, intervalele de monitorizare și tratament trebuie stabilite de medic și trebuie să fie în funcție de evoluția bolii, conform evaluării parametrilor acuității vizuale și/sau anatomici. Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea ranibizumab trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică maculară sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienții sunt tratați conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obținută acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluție a bolii sau acuitatea vizuală este afectată.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum până la o lună o dată pentru EMD.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMLV, forma umedă.

Dacă reapare evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Ranibizumab și fotocoagularea cu laser în cazul EMD

Există o oarecare experiență privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser. Atunci când se administrează în aceeași zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puțin 30 minute după fotocoagularea cu laser. Ranibizumab poate fi administrat și pacienților cărora li s-a administrat anterior fotocoagularea cu laser.

4. Ajustare doze

- Vârstnici
 - Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experiență limitată la pacienții cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.
- Insuficiență renală
 - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.
- Insuficiență hepatică
 - Ranibizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauții speciale la această grupă de pacienți.

IV. Contraindicații

- Pacienții cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienții cu inflamații intraoculare active severe.

V. Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitroasă (a se consulta RCP produs)

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în registrul de la sala de operații sau sala de tratament unde s-a efectuat injectarea.

Reacții aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamații intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă. Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică. Suplimentar, pacienții trebuie monitorizați în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariției unei infecții. Pacienții trebuie atenționați să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus.

Creșteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creșteri susținute ale PIO. Atât presiunea intraoculară, cât și perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate și menținute la valori corespunzătoare. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele acestor reacții adverse posibile și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzație accentuată de disconfort, agravare a înroșirii ochilor, vedere încețoșată sau reducerea acuității vizuale, intensificare a senzației de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeași zi) nu sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potențial de imunogenitate. Pacienții trebuie atenționați să raporteze creșterea severității oricărei inflamații intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creștere vasculară)

Ranibizumab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-FECV (sistemice sau oculare).

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. Nu există date disponibile privind fertilitatea.

Sarcina

Expunerea sistemică la ranibizumab este scăzută după administrarea oculară, dar din cauza mecanismului său de acțiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potențial teratogen și embrio-/fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide și au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aștepte ce puțin 3 luni de la administrarea ultimei doze de ranibizumab înainte de a concepe un copil.

Alăptarea

Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Procedura de administrare a tratamentului poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranța tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauție în cazul tratamentului acestor pacienți.

VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea evoluției bolii după tratament și evaluarea eficacității acestuia include examinarea clinică, testarea funcțională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecție.

VIII. Întreruperea tratamentului

Situațiile de întrerupere definitivă sunt :

- refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
- parametri vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuității vizuale și identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidențe include creșterea

progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiofluorografie, înrăutățirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizației coroidiene sau alte evidențe care demonstrează progresia bolii (hemoragii noi semnificative sau exudate) în ciuda tratamentului optim la 3 vizite consecutive;

- hipersensibilitate stabilită sau suspicionată la unul din componentele medicamentului;
- scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție în ochiul tratat la mai puțin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuibile DMLV, în absența altei patologii;
- scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuității vizuale obținută de la vizita baseline , indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

Situațiile de întrerupere temporară includ:

1. Inactivarea bolii

Boala se consideră inactivă când:

- fluid persistent în absența leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidențe care să sugereze lipsa de creștere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
- lipsa de înrăutățire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizației coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa creșterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa deteriorării vederii atribuită activității neovascularizației coroidiene.

2. Prezența efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:

- endoftalmia
- dezlipirea de retină
- uveită severă
- severe uncontrolled uveitis
- d.infecție perioculară în derulare
- alte complicații oculare atribuite ranibizumab sau procedurii de injectare
- fenomene trombembolice, incluzând infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale în primele 3 luni după tratament sau fenomene trombembolice recurente în legătură cu tratamentul cu ranicizumab

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea de oftalmologie.”

9. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 361 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 362 cod (S01XA18): DCI CICLOSPORINUM cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 362 cod (S01XA18): DCI CICLOSPORINUM

Boala ochiului uscat (DED) sau keratoconjunctivita sicca este una dintre cele mai frecvente patotogii care afectează pacienții din întreaga lume. Anomaliile filmului lacrimal se caracterizează prin compoziția sa anormală sau deficientă. Ochiul uscat a fost definit de International Dry Eye Workshop (DEWS) ca o boală multifactorială a lacrimilor și a suprafeței oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale și instabilitate a filmului lacrimal, cu potențiale leziuni ale suprafeței oculare. Este însoțită de osmolaritatea crescută a filmului lacrimal și inflamația suprafeței oculare.

Comitetul DEWS (The Dry Eye Workshop) a propus 4 grade de severitate a sindromului de ochi uscat:

- Gradul 1: disconfort ușor și/sau episodic, simptomele vizuale sunt absente sau reprezentate de o ușoară oboseală vizuală ce poate fi episodică, afectarea corneei și a conjunctivei este absentă sau ușoară.
- Gradul 2: disconfort moderat, episodic sau cronic, simptomele vizuale sunt deranjante și/ sau limitează temporar activitatea, conjunctiva și corneea sunt ușor afectate.
- Gradul 3: disconfort sever, frecvent sau constant, simptomele vizuale sunt deranjante, cronice și/sau constante, limitând activitatea, conjunctiva și corneea sunt moderat sau marcat afectate.
- Gradul 4: disconfort sever și/sau debilitant și constant, simptomele vizuale sunt constante și/sau debilitante, conjunctiva și corneea sunt sever afectate, cu apariția eroziunilor punctate corneene severe.

În forma sa severă, sindromul de ochi uscat este caracterizat de un nivel mai crescut al osmolarității, precum și al inflamației, iar aceste mecanisme duc la deteriorarea tisulară, cu potențiale urmări debilitante (eroziuni punctate corneene severe, keratita filamentosă, ulcerații corneene).

I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale, **cu adresabilitate către pacienții diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjögren primar.**

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu xeroftalmie cronică cu adresabilitate pentru categoria de pacienți diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.

III. Criterii de excludere

- 1.Sarcină, lăuzie
- 2.Herpes ocular
- 3 Pacienți cu vârsta sub 18 ani

III. Tratament

Tratamentul cronic de 12 luni este perioada medie de tratament în studii clinice (minim 6 luni)

Doze:

Doza recomandată este de o picătură în ochiul afectat sau în ambii ochi, o dată pe zi, înainte de culcare.

Mod de administrare: Oftalmică.

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat în ziua următoare, ca de obicei.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze mai mult de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afecțați).

Precauții care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului:

- Pacienții trebuie instruiți să își spele mai întâi mâinile.
- Înainte de administrare, recipientul unidoză trebuie agitat ușor.
- Recipientul unidoză este pentru o singură administrare. Fiecare recipient unidoză este suficient pentru tratarea ambilor ochi.

Orice cantitate de emulsie rămasă neutilizată trebuie aruncată imediat.

Pacienții trebuie instruiți să efectueze ocluzie nazo-lacrimală și să închidă pleoapele timp de 2 minute după instilare, pentru a reduce absorbția la nivel sistemic. Acest lucru poate duce la scăderea reacțiilor adverse sistemice și la creșterea activității locale.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puțin 15 minute. Ciclosporinum trebuie administrat ultimul.

IV. Reacții adverse

Oculare

Foarte frecvente:

- iritație oculară;
- durere oculară.

Frecvente:

- eritem și edem palpebral;
- creșterea secreției lacrimale;
- hiperemie oculară;
- vedere încetoșată;
- edem palpebral;
- hiperemie conjunctivală
- iritație la locul de instilare;
- eritem la locul de instilare;

Mai puțin frecvente:

- edem conjunctival;
- tulburări lacrimale;
- secreție oculară;
- prurit ocular;
- iritație conjunctivală;
- conjunctivita;
- senzație de corp străin în ochi;
- depuneri în ochi;

- cheratita;
- blefarita;
- decompensare corneană;
- șalazion;
- infiltrate corneene;
- cicatrice corneană;
- prurit al pleoapei;
- iridociclita.

Generale

- infecții generalizate

V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienții din compoziția medicamentului
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Herpes ocular

Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienți cu antecedente de herpes ocular și, de aceea, trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Lentile de contact

Nu a fost studiată utilizarea Ciclosporinum la pacienții care poartă lentile de contact. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu cheratită severă. Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea picăturilor oftalmice, înainte de culcare, și pot fi reintroduse la trezire.

Glaucom

Experiența cu Ciclosporinum în tratamentul pacienților cu glaucom este limitată. La acești pacienți este necesară prudența, în special în cazul administrării concomitente a Ciclosporinum cu beta-blocante, despre care se cunoaște că reduc secreția lacrimală.

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care afectează sistemul imunitar, incluzând ciclosporina, pot influența mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și patologiilor maligne. Administrarea concomitentă de Ciclosporinum și picături oftalmice care conțin corticosteroizi ar putea potența efectele acestuia asupra sistemului imunitar.

Preparatul comercial conține clorura de cetalconiu ca excipient, care poate determina iritație la nivelul ochiului.

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Ciclosporinum nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Nu există date privind efectele asupra fertilității la om. Nu a fost raportată afectarea fertilității la animalele cărora li s-a administrat ciclosporina pe cale intravenoasă.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Ciclosporinum la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Ciclosporinum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potențiale pentru mamă depășesc riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

După administrarea orală, ciclosporina se excretă în laptele matern. Există informații insuficiente cu privire la efectele ciclosporinei asupra nou-născuților/sugarilor. Cu toate acestea, în cazul utilizării de ciclosporină sub formă de picături oftalmice, la doze terapeutice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente de medicament. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Ciclosporinum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ciclosporinum are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament poate determina temporar vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje înainte ca vederea să le fi revenit la normal.

Pacienți vârstnici:

Grupul de pacienți vârstnici a fost studiat în studii clinice. Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică:

Efectul Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Totuși, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienți.

VI. Monitorizarea tratamentului.Criterii de evaluare a eficienței tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie repetată cel puțin o dată la interval de 6 luni prin examen biomicroscopic al suprafeței anterioare a globului ocular pentru evaluarea filmului lacrimal, examinarea corneei și testul Schirmer pentru evaluarea cantitativă a secreției lacrimale.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazul apariției efectelor adverse, tratamentul va fi întrerupt.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de către medicul oftalmolog și poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.”

10. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 362 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC

Hiperfosfatemia este o complicație frecventă a Bolii cronice de rinichi avansate (cu filtrat glomerular estimat sub 30mL/min), raportată la aproximativ 70% dintre pacienții dializați (Boală cronică de rinichi categoria G5D)^{1,2}. Hiperfosfatemia este o componentă a tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR - hiperparatiroidism secundar, boală osoasă renală și afecțiunile cardio-vasculare – care au un puternic impact negativ prin creșterea riscului de fracturi și de mortalitate generală și de cauză cardio-vasculară.

Ghidurile de tratament al Tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR - KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) și SRN (*Societatea Română de Nefrologie*) - sugerează drept obiectiv terapeutic la pacienții dializați reducerea fosfatemiei către valorile normale de referință ale laboratorului. Pentru atingerea acestui obiectiv, este sugerată administrarea chelatorilor intestinali de fosfați, însă cu evitarea hipercalcemiei și limitarea aportului de calciu din medicamente.

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienții cu BCR dializați sunt disponibile:

- Sărurile de calciu (combinat sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilității și prețului scăzut, dar utilizarea lor crește riscul de hipercalcemie, de boală osoasă dinamică și de favorizare a calcificărilor vasculare;
- Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă și medulară;
- Sevelamer-ul (chelator al fosfaților fără calciu și aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacții adverse digestive și necesită un număr mare de tablete zilnic;
- Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaților fără calciu și aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

Oxihidroxidul sucroferic este un chelator intestinal de fosfat fără calciu și aluminiu, care leagă fosfații prin schimbarea liganzilor între moleculele de hidroxid și/sau de apă și ionii de fosfați din intestin. Preparatul comercial conține oxihidroxid de fier (III) polinuclear (500mg/comprimat masticabil), sucroză și amidon.

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) și design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluși 1059 adulți tratați prin hemodializă și dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic și 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variația fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienți dializați. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderența la tratament a fost mai bună⁷. În extensia acestui studiu, desfășurată după un design similar pentru o perioadă

suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulți dializați care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic și 260 cu sevelamer). A fost constatată menținerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament și nu au fost înregistrate reacții adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranță și tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat și de un studiu observațional prospectiv multicentric (date din „viața reală”) la a 1365 bolnavi dializați monitorizați timp de 36 luni.

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Oxihidroxid sucroferic este recomandat pentru tratamentul hiperfosfatemiei la pacienți adulți cu BCR categoria 5D (aflați în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care au hiperfosfatemie peste 5,6mg/dL (1,8mmol/L):

- persistentă sub tratament cu alt tip de chelatori ai fosfaților
SAU
- asociată cu contraindicații pentru administrarea sărurilor de calciu.

Oxihidroxid sucroferic este parte a tratamentului complex adresat tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR, astfel că poate fi asociat cu activatori ai receptorilor vitaminei D și calcimimetice.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

1. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu BCR stadiul 5D (aflați în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

- Hiperfosfatemie $\geq 5,6\text{mg/dL}$ ($\geq 1,8\text{mmol/L}$) persistentă după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei); sau
- Hiperfosfatemie $\geq 5,6\text{mg/dL}$ ($\geq 1,8\text{mmol/L}$) persistentă 4 săptămâni, asociată cu una din următoarele situații:
 - Hipercalcemie persistentă $\geq 10,8\text{mg/dL}$ ($\geq 2,65\text{mmol/L}$) sau episoade repetate de hipercalcemie $> 10,5\text{mg/dL}$ sub tratamentul cu săruri de calciu;
 - Calcificări ectopice extinse (valvulare, arteriale, ale aortei, scor de calcificare al aortei abdominale lombare peste 5);
 - iPTH $< 150\text{pg/mL}$ (sub 2 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive;
 - Calcifilaxie.

2. Criterii de excludere

- Hipofosfatemie -sub $2,5\text{mg/dL}$ ($0,81\text{mmol/L}$);
- Semne de supraîncărcare cu fier (ferritina serică $> 800\text{ng/mL}$).

III. TRATAMENT

Doza de inițiere:

1500mg fier zilnic, divizat în trei prize: 500mg fier (1 comprimat masticabil) de 3 ori pe zi, în timpul meselor.

Mod de administrare:

Pe cale orală, în timpul meselor, cu doza zilnică împărțită între mesele zilei, adaptat conținutului în fosfați al alimentelor de la masa respectivă.

Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghițite întregi. Medicamentele cunoscute a interacționa cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră față de priza de oxihidroxid sucroferic.

Perioada de administrare:

Nelimitată.

Tratamentul va fi oprit dacă apar reacții adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (ferritină serică persistent peste 800ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dacă pacientul întrunește din nou criteriile de includere..

Ajustarea dozei:

Este recomandată după 2-4 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

- $\geq 5,6$ mg/dL ($>1,8$ mmol/L) – doza zilnică va fi crescută cu 500mg fier (1cp);
- între 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L) – va fi menținută aceeași doză;
- $<3,5$ mg/dL ($<1,13$ mmol/L) – doza zilnică va fi scăzută cu 500mg fier (1cp).

Tratamentul va fi monitorizat în continuare prin determinarea lunară a fosfatemiei, iar doza va fi crescută sau scăzută cu câte 500mg fier (1cp) astfel încât fosfatul seric să fie menținut în limitele intervalului de referință al laboratorului.

Nu va fi depășită doza maxim admisă de 3000mg fier (6cp)/zi.

IV. CONTRAINDICAȚII

- Hemocromatoză și orice situație de supraîncărcare cu fier (ferritină serică peste 800ng/mL);
- Alergie la fier sau excipienți (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
- Anomalii ereditare asociate cu intoleranța la fructoză, malabsorbția glucozei-galactozei sau deficiența de sucrază-izomaltază.

V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conține 700mg amidon (din cartofi și porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidrați. Pacienții cu diabet zaharat trebuie să țină cont de acest aport de zaharuri.

Administrarea oxihidroxid sucroferic trebuie considerată cu prudență, după analiza atentă a raportului risc/beneficiu, la bolnavi cu antecedente recente de peritonită și intervenții chirurgicale în sfera digestivă (în ultimele 3 luni), tulburări gastrice și hepatice importante, la femei gravide și în perioada de alăptare deoarece aceste categorii nu au fost incluse în studiile clinice.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI

Anamneza și examenul clinic al bolnavului, la fiecare ședință de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariție a tulburărilor gastro-intestinale și a altor reacții adverse.

Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral și osos la bolnavii dializați în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvență:

- fosfatemia la 2 săptămâni, la atingerea obiectivului terapeutic (fosfat seric între 3,5-5,5mg/dL) și, apoi, lunar;
- calcemia (calciu seric total și ionizat), lunar;
- parathormonul seric intact trebuie, semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D, când poate fi necesară creșterea frecvenței la 3-4 luni);
- fosfataza alcalină totală, la 6-12 luni, mai frecvent dacă există hiperparatiroidism.

Recoltarea probelor de sânge pentru aceste determinări trebuie efectuată pe nemâncate, înaintea începerii ședinței de hemodializă din mijlocul săptămânii.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va fi continuat pe termen nedefinit. Întreruperea tratamentului este recomandată dacă apare intoleranță ca urmare a reacțiilor adverse sau dacă este depășit obiectivul terapeutic (se instalează hipofosfatemie).

Principalele reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu oxihidroxid sucroferic sunt:

- tulburările gastro-intestinale:
 - frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, flatulență, dispepsie;
 - mai puțin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
- decolorarea danturii și a limbii;
- prurit, erupții cutanate;
- cefalee, fatigabilitate, dispnee.

Administrarea de oxihidroxid sucroferic trebuie întreruptă dacă fosfatemia scade persistent sub 2,5mg/dL (<0,81mmol/L), la două determinări la interval de o lună, chiar după scăderea dozei conform recomandărilor de ajustare.

VIII. PRESCRIPTORI

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu oxihidroxid sucroferic va fi efectuată de medicii în specialitatea Nefrologie. Prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă, ca parte a tratamentului tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR.”

11. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM1, ANIFROLUMABUM**1**

I. INTRODUCERE

I.1. Definiția afecțiunii. Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele și țesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranței la „self” și producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari și anticorpii anti-fosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare și tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacțiunea dintre *factorii de mediu* (radiațiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu *factorii hormonal* (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului și metaboliților intermediari) și *factorii imunologici* (creșterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficiența înăscută sau dobândită a unor fracțiuni de complement cum este C1q), pe un *teren genetic* predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) și clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea și supraviețuirea limfocitelor B, autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare și tisulare caracteristice bolii.

I.2. Prognostic terapeutic. Tratamentul în LES a contribuit la o creștere importantă a ratei de supraviețuire a pacienților cu această suferință și, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absența tratamentului, majoritatea pacienților decedau din cauza activității bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecții sau neoplazii. Totuși, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienților cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare față de populația generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienți, pe când o proporție crescută de pacienți (55-70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistența activității bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă și corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creșterea morbidității și mortalității, dar și în productivitate scăzută, alterarea calității vieții și costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienții cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenței puseelor de activitate a bolii și pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ și insuficiențe pluri-viscerale.

I.3. Diagnosticul LES. Medicul de specialitate stabilește diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească și criteriile de clasificare EULAR/ACR din 2019 prezentate în Tabelul 1, cu definițiile aferente din Tabelul 2.

Tabel 1. Criterii de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu inițial Anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) în antecedente			
↓			
ANA absent exclude diagnostic de LES. ANA prezent implică evaluarea criteriilor adiționale de mai jos.			
↓			
Criterii adiționale: Prezența unui criteriu cel puțin o singură dată este suficientă. Clasificarea LES necesită cel puțin 1 criteriu clinic și ≥10 puncte. În fiecare domeniu, se ia în considerare criteriul cu cel mai mare punctaj pentru scorul total. Nu se vor lua în considerare criteriile dacă există o cauză mai probabilă decât LES. Criteriile nu trebuie să fie prezente simultan.			
Domeniu clinic și criterii	Punctaj	Domeniu imunologic și criterii	Punctaj
Constituțional Febră	2	Anticorpi antifosfolipidici Anticorpi anti-cardiolipină SAU Anticorpi anti-β2 glicoproteină I SAU Anticoagulant lupic	2
Hematologic Leucopenie Trombocitopenie Anemie hemolitică	3 4 4	Complement C3 sau C4 scăzut C3 și C4 scăzut	3 4
Neuro-psihiatric Delir Psihoză Crize epileptice	2 3 5	Anticorpi specifici LES Anticorpi anti-ADNdc SAU Anticorpi anti-Smith	6
Muco-cutanat Alopecia necicatrizantă Ulcerale orale Lupus cutanat subacut SAU discoid Lupus cutanat acut	2 2 4 6		
Seroase Efuziune pleurală sau pericardică Pericardită acută	5 6		
Musculo-scheletal Afectare articulară	6		
Renal Proteinurie >0.5 g/24h Biopsie renală clasă II sau nefrită lupică V Biopsie renală clasă III sau nefrită lupică IV	4 8 10		
Scor total:			
↓			
Clasificarea LES se realizează cu un scor de ≥ 10, dacă criteriul inițial este îndeplinit.			

Tabel 2. Definiția criteriilor de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu	Definiție
Anticorpi antinucleari (ANA)	Pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului
Febră	>38,3° Celsius
Leucopenie	<4 000/mm ³
Trombocitopenie	<100 000/mm ³
Anemie hemolitică	Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut și test Coombs pozitiv (antiglobulină directă)
Delir	Caracterizat prin (1) modificarea conștienței sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, și (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la <2 zile, și (3) fluctuația simptomelor pe parcursul zilei, și (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziției, sau a afectului (de exemplu

	neliniște, inversarea ciclului somn/ veghe)
Psihoză	Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale și/ sau halucinații fără conștientizare și (2) absența delirului
Criză epileptică	Convulsii primare generalizate sau convulsii parțiale/ focale
Alopecia necicatrizantă	Observată de un medic*
Ulcerale orale	Observate de un medic*
Lupus cutanat subacut SAU discoid	Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic*: erupție cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită. Lupus eritematos discoid observat de un medic*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului. Modificările sunt prezente la biopsie. Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea membranei bazale.
Lupus cutanat acut	Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic*. Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice. Lupus cutanat acut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut.
Efuziune pleurală sau pericardică	Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele
Pericardită acută	Cel puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN).
Afectare articulară	Oricare dintre (1) sinovită a cel puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) artralgi în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute.
Proteinurie >0,5g/ 24h	Proteinurie >0,5g/ 24h sau raport proteine/creatinină în urină.
Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hiper celularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică. Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică. Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optică și prin imunofluorescență sau microscopie electronică.
Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează <50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială. Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect 'anse de sârmă', dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă.

*Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activității bolii, criteriile de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab, anifrolumab.

II.1. Tratamentul LES. Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienți; interpretarea testelor de laborator va ține cont de valorile normale ajustate funcție de vârstă.

II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiații ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecție solară de peste 30;
- evitarea creșterii fotosensibilității prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetraciclone, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricții adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglicemică etc.);
- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ținta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ținta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunțarea la fumat;
- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunțarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonați când doza de glucocorticoizi depășește 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;
- prevenirea infecțiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu vegetații, profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* la pacienții în tratament cu ciclofosamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală și anti-hepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) și vaccinare antipneumococică (pacienții cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcțional și deficitului de complement); este contraindicată la acești pacienți imunizarea cu vaccinuri vii;
- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepție;
- prevenirea progresiei către insuficiență renală a pacienților cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanților de angiotensină;
- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

- **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral, în formele ușoare și moderate, în doză zilnică ≤ 20 mg, cu reducere graduală. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4-6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil. În acest caz, doza zilnică maximă recomandată de întreținere este de ≤ 5 mg/ zi. Administrarea pe termen lung implică riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a

procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatoarele:**

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200-400 mg/zi (5-7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienții pediatrici cu LES doza nu va depăși 5mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranța digestivă ș.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).
- **dapsona** (utilizată doar la adulți) în doză de 100-200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

- **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.

- **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depasi dozele recomandate la adulti). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH („National Institute of Health”), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m² suprafață corporală, în cazurile de LES pediatric se incepe cu 500 mg/m² suprafață corporală, cu posibila crestere functie de toleranta), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului „Euro-Lupus Nephritis Trial” cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiți să se hidrateze corespunzător (1500-2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH („gonadotropin-releasing hormone”). O relație pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate,

pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiurectic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.
- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m² de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.
- **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăși dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10-20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10-15mg/m²/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **leflunomida** (utilizată doar la adulți) în doza uzuală de 10-20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **tratamentul simptomatic:**
 - **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstițială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
 - în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) Terapii medicamentoase biologice în LES

- **Belimumab (DCI: Belimumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcționat împotriva formei solubile a sBLyS („soluble B lymphocyte stimulator”), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafața limfocitului B, cu alterarea funcției și supraviețuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii în varsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.
- **Anifrolumab (DCI: Anifrolumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 îndreptat împotriva subunității 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), ce determină inhibarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I și, de asemenea, internalizarea IFNAR1. Anifrolumab reglează dezechilibrul dintre imunitatea adaptivă și cea înăscută prezentă în LES prin blocarea diferențierii plasmocitelor și normalizarea subseturilor de celule T periferice. Anifrolumab este indicat ca terapie asociată în tratamentul pacienților adulți cu LES activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de anticorpi, în ciuda utilizării tratamentului standard.

II.2. Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab sau anifrolumab și se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index” - Tabel 3). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu și variază între 0-105, cu următoarea semnificație:

- 0: remisiune completă;
- 1-5: activitate ușoară;
- 6-10: activitate moderată;
- 11-19: activitate intensă;
- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES („flare”), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index”) prezentat în Tabelul 4. Acest indice necesită și evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activității bolii, medicul de specialitate utilizează PGA („Physician Global Assessment”), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absența bolii; 1 reprezintă boală cu activitate ușoară; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

Figura 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:



Instrucțiuni: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4.

Tabel 3. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

	<i>definiție</i>	<i>scor</i>
crize epileptice	debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecții, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare.	8
psihoză	afectarea capacității de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut sărăcit al gândirii, gândire marcat ilogică, comportament bizar, catatonie sau dezorganizat. Se exclud uremia și medicamentele.	8
sindrom organic cerebral	funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei și a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conștiență cu reducerea capacității de concentrare și incapacitatea de susținere a atenției la mediu, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburare a percepției, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolență diurnă, creșterea sau scăderea activității psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecții și medicamentele.	8
afectare vizuală	modificări oculare și retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, medicamentele și infecțiile.	8
afectarea nervilor cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee.	8
cerebrovascular	accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza și hipertensiunea arterială.	8
vasculită	ulcerație, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială „în așchie” SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.	8
artrită	cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție sau lichid articular).	4
miozită	durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară.	4
cilindri urinari	cilindri hematici, granulari sau eritrocitari.	4
hematurie	> 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecțiile, alte cauze.	4
proteinurie	> 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creștere recentă cu 0,5/24 de ore.	4
piurie	> 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția.	4
rash	rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent.	2
alopecie	cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză.	2
ulcere mucoase	ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente	2
pleurezie	durere toracică pleuritică clasică și severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală.	2
pericardită	durere pericardică clasică și severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică.	2
complement scăzut	scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului	2

creșterea legării ADN	>25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA	2
febră	> 38° C în absența infecției.	1
trombocitopenie	< 100000/mm ³	1
leucopenie	< 3000/mm ³ în absența unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală ușor sau moderat	Puseu de boală sever
= creșterea SLEDAI cu > 3 puncte	creșterea SLEDAI cu > 12 puncte
apariție nouă sau agravare:	apariție nouă sau agravare:
lupus cutanat (discoïd, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos);	neuro-lupus;
ulcere nazo-faringiene;	vasculită;
pleurită;	nefrită;
pericardită;	miozită;
artrită;	trombocite < 60000/mm ³ ;
febră în cadrul bolii.	anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL;
	manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison.
creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison
adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES
creșterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5	creșterea PGA cu > 2,5

II.3. Tratamentul biologic cu belimumab și anifrolumab

II.3.1. Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumab, anifrolumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

- vârsta peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 și 18 ani pentru pacienți pediatrici (doar Belimumab se poate administra la pacienții pediatrici)
- diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare EULAR/ ACR 2019;
- LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI ≥ 6, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicația de belimumab sau anifrolumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxyclorochină 200-400 mg/zi;
- micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
- ciclosporină A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
- metotrexat 15-20 mg/săptămână;
- leflunomidă 10-20 mg/ zi;
- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 5 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab:

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului oricând pe parcursul evoluției bolii.

7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 1 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab).

II.3.2. Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul biologic

A. Anticorpi anti-BlyS: Belimumab

- LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 1,5 g/24 de ore și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m² (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).
- LES cu afectare neurologică severă curentă.
- LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
- pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.
- sarcina și alăptarea.
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
- atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

- pierderea calității de asigurat.
- pentru cazurile de LES pediatric se utilizeaza doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienti.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- LES cu afectare renală severă curentă: raport proteine urinare/creatinină urinară > 2 mg/mg și/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m² (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente). Au fost excluși din studii pacienții care prezentau nefrită lupică activă severă.
- LES cu afectare severă curentă la nivelul sistemului nervos central.
- LES în terapie asociată cu alte terapii biologice. Este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.
- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.
- Pacienți cu infecție activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecția nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Nu trebuie administrat la pacienții cu tuberculoză activă.
- Hipersensibilitate sau alergii la anifrolumab sau la orice component din preparat.
- Nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potențial.
- Pacienți cu stări de imunodeficiență severă primară.
- Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate concomitent cu anifrolumab nu este recomandată.
- Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- Orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- Pierderea calității de asigurat.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab sau anifrolumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea a cel puțin unui criteriu la fiecare 24 săptămâni:

1. scăderea SELENA-SLEDAI
2. reducerea necesarului de glucocorticoizi față de doza inițială dinaintea începerii tratamentului biologic.
3. menținerea sau reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA)
4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul biologic se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab sau anifrolumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul biologic.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

II.3.4. Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab sau anifrolumab

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs,

anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab sau anifrolumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului biologic

A. Anticorpi anti-BLyS: Belimumab

- Tratamentul cu belimumab trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.
- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
- Administrarea belimumab poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea LES.
- Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menținut un interval minim de 14 zile între doze.
- Administrarea de anifrolumab poate determina reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab. Dacă apare o reacție gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat.
- Toate reacțiile de hipersensibilitate la anifrolumab au fost raportate la primele 6 perfuzii, dar riscul de apariție a unei astfel de reacții trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Reacțiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată și nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab.
- Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la anifrolumab. Perfuziile cu anifrolumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecțioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare

medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile EULAR/ACR 2019;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab sau anifrolumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab sau anifrolumab (vezi cap. II.3.5).

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

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

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

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

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

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

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

I. Criterii de diagnostic

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

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

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

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

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

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

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

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

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

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

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

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. **Imunomodulatoarele:** Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni

de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

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

2. Boala Crohn (BC)

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

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

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

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

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

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

IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză țintite)

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

1. Boala Crohn:

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

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

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

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

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau căroră aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

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

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau căroră aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

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

NOTĂ

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

mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

A. Tratamentul de inducție:

- **Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:**
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
 - copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni
- **Infliximab - original și biosimilar**
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) – se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

- **Vedolizumab**
 - La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni- în b. Crohn și colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
 - În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
- **Ustekinumab**
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
 - Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

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

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

- **Tofacitinib**

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9g/dl

- **Upadacitinib**

- Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
- La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
- Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
- Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
- La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
- Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
 - o cu vârsta de 65 de ani și peste;
 - o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
 - o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);
- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10⁹ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10⁹ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
- **Switch-ul la si de la infliximab subcutanat**
 - In schema de mentinere *switch-ul de la infliximab intravenos (in schema de mentinere)* la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adica in locul dozei programate pentru administrarea iv).
 - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani.
 - Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.
 - In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
 - Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
 - Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumab**, (original si biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de-pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
 - Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
 - La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nota bene!

 - Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.
 - Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.
- **Upadacitinib**
 - Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
 - o doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
 - o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
 - o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă efecă.
 - La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
 - În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
 - O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
 - La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
 - Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

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

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

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

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

Evaluarea răspunsului la upadacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă

în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

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

1. **Pentru boala Crohn:**

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

2. **Pentru colita ulcerativă:**

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

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - o Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul anti-TNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - o Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție

sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranța inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

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

13. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**1^Ω, UPADACITINIB**1, APREMILASTUM**1^Ω**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

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

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

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

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

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

- numărul mare de articulații activ afectate (> 5 articulații dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei psoriazice

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

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2019, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

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

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

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

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

Evaluarea activității bolii

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

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

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA (VAS \text{ în cm}) + PtPain (VAS \text{ în cm}) + CRP$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;

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

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

- scăderea (reducerea) cu cel puțin 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai puțin de 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține o îmbunătățire de cel puțin 50% în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

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

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

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- VSH și/sau PCR cantitativ.
- BASDAI și/sau ASDAS, după caz, în formele cu AP predominant axială.

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

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

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienți cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii ($\text{DAPSA} > 14$), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin unul dintre următorii parametri:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau $\text{VSH} > 28$ mm/h.

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 și/sau ASDAS \geq 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
- pacienți cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată. Definierea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită. Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

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

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

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

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent

biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

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

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

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), blocați de IL23 (guselkumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

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

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

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

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

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

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună)). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injecțare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatată la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- **Tofacitinib(face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.
- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Upadacitinib poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).
- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigură tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. Apremilast poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDMARDs. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilast împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare), aceștia din urmă putând determina pierderea eficacității apremilastului. Pacienților care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

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

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

Evaluarea răspunsului la tratament

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

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

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

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$), după 6 luni de tratament. Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament ($DAPSA_{50}$) la 3 luni față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Pentru pacienți cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului $ASDAS \geq 1,1$ față de evaluarea inițială. Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând $ASDAS$ ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului $ASDAS \geq 1,1$, se recomandă schimbarea tratamentului biologic / sintetic tintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic tintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale de osificare sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul chiar dacă $ASDAS$ este peste 2,1 cu condiția să fie prezentat o reducere a scorului $ASDAS \geq 1,1$ față de evaluarea inițială;
- b) pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului $ASDAS$ de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

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

Schimbarea terapiei biologice

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

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

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

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

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

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilast: 60 mg/zi – se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenții anti-TNF α pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 10⁹ celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10⁹ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- α . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

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

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

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

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

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

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

14. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1^Ω ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM**1^Ω**

I. Definiția afecțiunii

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

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

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

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

II. Tratamentul spondiloartritei axiale

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

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

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 4 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfăcătoare.
- Sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.

- terapia biologică / sintetică tintită a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

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

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

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

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

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

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

2. Boala activă și severă:

- BASDAI ≥ 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și/sau ASDAS $\geq 2,1$ (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă). Conform recomandărilor ASAS/EULAR 2022 va fi întotdeauna preferată evaluarea activității bolii folosind indicii ASDAS.
- semne obiective de inflamație: VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative) sau IRM sacroiliace cu semne de inflamatie activă.

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

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână,

durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

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

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

3. Eșecul terapiilor tradiționale

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

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali de severitate ce permit administrarea terapiei biologice cu anti-TNF α sau anti IL17 sau sintetice țintite la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI $>$ 4 sau la un scor al ASDAS între 1,3 și 2,1.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice/ sintetice țintite

1. *Tuberculoza*

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

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

2. *Hepatitele virale*

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice/ sintetice țintite la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun,

stabilind momentul când terapia biologică/ sintetică tintită a SpAax poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice/sintetice tintite medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic/ sintetic tintit pe care îl consideră adecvat. Dacă există antecedente de uveită recurentă sau boala inflamatorie intestinală activă, este de obicei preferat un anticorp monoclonal antiTNF α . La pacienții cu manifestări semnificative de psoriazis pot fi preferați inhibitorii de IL-17. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic/ sintetic tintit cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SpAax:

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

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

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

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

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

Blocanți de IL17 utilizați în SpAax:

1. secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
2. Ixekizumab(**face obiectul unui contract cost volum**): doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

Terapia sintetică tintită utilizată în SpA ax:

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

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Secukinumab și ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea secukinumab sau ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- α . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

Nu se recomandă pe perioada tratamentului cu biologice sau cu inhibitori de JAK utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de reducerea scorului ASDAS $\geq 1,1$ fata de evaluarea inițială.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic/ sintetic tintit (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ fata de evaluarea initiala.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$, se recomandă schimbarea tratamentului biologic / sintetic tintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic tintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

- pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale de osificare sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul dacă chiar dacă ASDAS este peste 2,1 cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ fata de evaluarea initiala
- pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

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

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

Atitudinea la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic/ sintetic tintit, se recomandă ca la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă, cu un scor ASDAS $\leq 1,3$ și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

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

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- upadacitinib 15 mg se administrează 1 cp o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

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

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, ixekizumab, upadacitinib la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice/ sintetice tintite;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice/ sintetice tintite, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
- pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

III. Prescriptori

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

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

informații demografice și generale despre pacient;

diagnosticul cert de SA;

istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

antecedente semnificative și comorbidități;

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

BASDAI, ASDAS;

nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

alte teste de laborator relevante;

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

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

preparatul biologic/ sintetic tintit recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

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

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

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

15. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI A REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1, TOFACITINIB**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIBUM**1, TOFACITINIBUM**1, UPADACITINIBUM**1, FILGOTINIBUM**1**

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

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

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

Conform recomandărilor de management al PR elaborate de EULAR în 2022, în aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- persistența unui grad moderat sau ridicat de activitate a bolii, evaluat printr-un indice DAS28 $\geq 3,2$, în ciuda tratamentului cu csDMARDs
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate)
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- eroziuni evidențiate imagistic (radiografic sau prin ultrasonografie)
- răspunsul insuficient la cel puțin 2 preparate csDMARDs

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

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

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

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

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2022, tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

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

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

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

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

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de

efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);

- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisie sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisie sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisie sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisie sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:
 - ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
 - azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

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

Glucocorticoizii administrați pe perioade scurte de timp trebuie avuți în vedere la inițierea sau schimbarea csDMARDs, în doze și cai variate de administrare, însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

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

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

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

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

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

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

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

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	> 1,2	0,6 - 1,2	< 0,6
$DAS28 < 3,2$	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
$3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
$DAS28 > 5,1$	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

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

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

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

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

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

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

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

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii ($DAS \geq 3,2$), în pofida tratamentului administrat; pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și/sau tumefiate);
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil) limita superioară a valorilor normale.

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

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2

terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă cu factori de prognostic nefavorabil, cu activitate moderată a bolii ($DAS \geq 3,2$) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 3 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

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

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

1. Tuberculoza

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

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

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

2. Hepatitele virale

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

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită

(tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei

terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Conform recomandărilor de management al AR elaborate de EULAR în 2022, până la atingerea țintei terapeutice răspunsul terapeutic se va evalua folosind criteriul de ameliorare semnificativa, reprezentând o îmbunătățire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la inițierea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții care nu ating tinta terapeutică (remisiunea sau activitatea joasă a bolii) după 6 luni de tratament sau nu prezintă o ameliorare semnificativă după 3 luni (reprezentând o îmbunătățire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la inițierea terapiei) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

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

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

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrate pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

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

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

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

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

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

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

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante
- prezența unei suprapunerii cu o altă colagenoză (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozita, etc).

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

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

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

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

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

E. Terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARDs):

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg o dată pe zi este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignitate, pentru pacienții cu vârste de ≥ 65 ani și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente. O doză de 4 mg o dată pe zi poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu au obținut un control adecvat al activității bolii cu doza de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată este de 2 mg o dată pe zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 60 ml/minut. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Doza recomandată de baricitinib trebuie redusă la jumătate pentru pacienții aflați sub tratament cu inhibitori de OAT3 cu potențial puternic de inhibare, cum este probenecidul.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).
- **filgotinib:** doza recomandată este de 200 mg (comprimate filmate)/zi, oral. Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice, precum ciclosporina, tacrolimusul nu este recomandată. Doza de 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu vârsta de ≥ 75 65 ani și insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). Filgotinibul trebuie administrat cu prudență la pacienții aflați în tratament cu inhibitori ai carboxilesterazei 2 (CES2), precum fenofibrat, carvedilol, diltiazem sau simvastatină. Datele din studiile clinice nu au fost sugestive pentru efectele asociate filgotinib asupra funcției testiculare.

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

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

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

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1 ;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 ;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 2 (pe o scală de la 0 la 10).

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

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

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

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

- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- filgotinib: 200 mg/zi - se reduce doza la 100 mg o dată pe zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):
 - pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
 - tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
 - antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
 - sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
 - pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
 - administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).
- pentru filgotinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt temporar la pacienții la care se observă valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/l, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/l sau hemoglobină < 8 g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului, pacienți cu clearance al creatininei < 15 ml/minut și pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

3. Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- α . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

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

medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

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

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

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

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

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

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

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

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

Psoriazis vulgar - generalități

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

Psoriazis vulgar - clasificare

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

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

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

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

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

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%

- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF, PGA etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde severe aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

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

Tratamentul pacienților cu psoriazis

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

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

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

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

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

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

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

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

Terapiile biologice disponibile în România

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

Adulți

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

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

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

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

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

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

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

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

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund

corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni**. **Dacă se obține tinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această tinta terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

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

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

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

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

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

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

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

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

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

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

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

Adulti

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

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

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

Copii și adolescenți

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

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

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

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

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

Adulti

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

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

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

întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

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

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

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

- **Bimekizumab** – este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulți

Bimekizumab este indicat pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

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

Adulți

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

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

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

Pacienți cu greutate > 100 kg

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

Copii și adolescenți

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23

p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

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

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

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc

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

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

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

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

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

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

Doza recomandată de apremilast la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

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

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

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pluriile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSİ ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESİF ≥ 16) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

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

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

și

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

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
- acitretin 25 - 50 mg zilnic
- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

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

sau

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

sau

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

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

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

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI \geq 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI \geq 32, PSSI \geq 24, ESIF \geq 16) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

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

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

sau

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

sau

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

sau

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

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

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

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul

va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

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

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

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

Se vor exclude (contraindicații absolute):

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

Contraindicații relative:

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

EVALUAREA TRATAMENTULUI

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

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

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

Tinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF respectiv $PGA \leq 2$) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever.
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

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

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

Calendarul evaluărilor:

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

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

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

* nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu molecula mică cu acțiune intracelulară

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

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

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

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

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) sau $PGA \leq 2$ și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

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

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF,) și $PGA \leq 2$ - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

* nu este necesară pentru tratamentul cu molecula mica cu acțiune intracelulară

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză

activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

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

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

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

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

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

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

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

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

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

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

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

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Nume pacient:

Semnatura pacient:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Nume si parafa medic:

Scor:

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

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Da/Nu-Nerelevant

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

Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

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

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

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

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

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

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Anexa Nr. 2**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara****DATE GENERALE****Pacient:**

Nume

Prenume

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

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

Adresă corespondență/telefon:

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

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

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

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcer trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____
 Data debutului: anul ____ luna ____

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

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

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

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

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

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

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

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/____

Greutate (kg): _____ Talie (cm): _____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmoplantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

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

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

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA PROPUȘ:
INIȚIERE

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

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

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) (DCI)

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

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

.....

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

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie conventionala sistemică din momentul inițierii acestuia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultatie, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

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

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

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

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

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

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

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

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ / _ / _ _ _ _

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

Nume

Data nașterii:

Prenume

CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

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

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

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

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____
 Data debutului: anul ____ luna ____

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

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

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

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

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

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

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____

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

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmo-plantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			

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

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

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

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

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC **Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)****Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)**

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

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

.....

.....

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

.....
.....

X. Complanța la tratament:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

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

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

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

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

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

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

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

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

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

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

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

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

.....

Semnătura și parafa medicului”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



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

