ANEXA Nr. 1

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

”VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate”

ANEXA Nr. 2

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

”VIII. Medici prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate.”

ANEXA Nr. 3

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

”VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate”

ANEXA Nr. 4

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

”VIII Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală şi aprobarea casei de asigurări de sănătate”

ANEXA Nr. 5

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

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

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

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

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

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

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

2.1. cel puţin 5 articulaţii tumefiate si/sau

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

2.3. prezenţa manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: Methotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/m2/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacţii adverse inacceptabile la acesta sau Sulfasalazina în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacţii adverse inacceptabile la aceasta sau

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

3. absenţa contraindicaţiilor recunoscute la terapiile biologice indicate.

Screening-ul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la testul cutanat la tuberculina (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculina), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi acelasi test care a fost folosit initial).

Pentru detalii legate de definirea pacientilor cu risc crescut si a conduitei de urmat, precum si a situatiilor particulare intalnite in practica, medicul curant va utiliza recomandarile in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Romana de Reumatologie.

5. Hepatitele virale

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda masurile profilactice care se impun, stabilind momentul cand terapia biologica a poliartritei reumatoide poate fi initiata, precum si schema de monitorizare a sigurantei hepatice.

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

II. Schema terapeutică cu agenţi biologici

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

- Tratamentul se incepe la cazurile indicate cu Etanerceptum în doză de 0,4 mg/kg, administrat subcutanat de două ori pe săptămână, va fi efectuat, potrivit schemei terapeutice, sub supravegherea medicului curant şi va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiţia ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Daca la 3 luni de la initiere nu se inregistreaza ameliorarea conform ACR 30 bolnavul va fi declarat non responder si se evalueaza mai devreme.

- Tratamentul cu Abataceptum este indicat la pacientii cu AIJ poliarticulara cu FR+ sau FR- care nu au raspuns la cel putin un blocant TNF ; la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, Abataceptum se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg. Abataceptum se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abataceptum trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

III. Evaluarea răspunsului la tratament cu agenţi biologici

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

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

a. Definirea ameliorării:

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

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

b. Definirea agravării (puseului):

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

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

b.3 cel puţin 2 articulaţii rămase active.

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

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

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

3. tuberculoză activă

4. afecţiuni maligne

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

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like

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

V. Precauţiuni

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

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

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

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

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

Notă:

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

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

2.a Inaintea initierii tratamentului biologic, pacientul pediatric va face dovada vaccinarii complete conform schemei MS, inclusiv a vaccinarilor antipneumococica, antivaricela si antihepatita A sau dovada ca au prezentat aceste boli

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

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

VI. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific in conformitate cu Hotararea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzand denumirile comune internaţionale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal în dosarul pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă dupa criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog in cazul in care determinarea Quantiferon TB este pozitiva. Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, aceasta fiind semnata si datata de catre parinte sau tutorele legal.

Dosarul completat si semnat de către medicul curant se depune la Casa de Asigurări de Sanatate care deconteaza tratamentul pacientului.

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

ANEXA NR 6

Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105 cod (L040M); PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM\*\*\*\*(Original si Biosimilar), ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*

I. Definiţia afecţiunii/Stadializarea afecţiunii

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

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

Artrita definită periferică si/sau Afectare axială plus 3 puncte din următoarele:

- Psoriazis manifest

- Istoric personal de psoriasis (în absența manifestării curente)

- Istoric familial pozitiv pentru psoriazis (în absența psoriazisulul manifest

şi a istoricului personal de psoriazis)

- Dactilita

- Reactii osoase juxtaarticulare-periostită

- Absența factorului reumatoid

- Distrofie unghială

Artrita definită periferică poate avea urmatoarele forme clinice:

- Oligoartrita asimetrică

- Poliartrita simetrică

- Artrita IFD

- Artrita mutilantă

Afectarea axială în artropatia psoriazică cuprinde una din urmatoarele manifestări:

- sacroiliita

- spondilita

- entezita achiliană

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

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

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

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

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

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

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

- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi.

- Terapia anti TNF alfa.

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indica aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere . În funcţie de evoluţie, care este monitorizată clinic şi biologic, de obicei lunar, dar cel puţin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca non responder sau parţial responder la tratamentul remisiv clasic, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

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

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR

2. Boală activă si severă

Boala activă se defineste ca prezenţa a cel puţin 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenta dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulaţie), în cel puţin 2 ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puţin o lună împreună cu cel puțin 2 criterii din următoarele:

a) VSH > 28 mm la o oră;

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

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

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

e) la initierea terapiei biologice, medicul curant are obligatia sa efectueze si evaluarea bolii atat de catre medic cat si de catre pacient pe scala Likert de 1-5, care noteaza cu 1 = foarte bine, fara simptome, fara limitarea activitatii normale si 5 = foarte rau,cu simptome severe cu imposibilitatea desfasurarii activitatilor normale (vezi mai jos scala Likert), utila pentru monitorizarea raspunsului la tratament.

3. Lipsa de răspuns la tratamentul remisiv administrat

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

Screening-ul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice

Inaintea initierii terapiei cu oricare dintre agenții biologici se va evalua riscul pacientului cu artrita psoriazică de a dezvolta tuberculoza si reactivarea unei hepatite cronice B , C sau D ( in conditiile in care aceasta populatie are risc mare de TB si de reactivare mai ales a infectiei cronice cu virus hepatitic B ,C sau D).

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazica de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi acelasi test care a fost folosit initial).

Pentru detalii legate de definirea pacientilor cu risc crescut si a conduitei de urmat, precum si a situatiilor particulare intalnite in practica, medicul curant va utiliza recomandarile in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Romana de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda masurile profilactice care se impun, stabilind momentul cand terapia biologica a artropatiei psoriazice poate fi initiata, precum si schema de monitorizare a sigurantei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD si VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandarile in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Romana de Reumatologie.

mai ales a hepatitei cronice B

Scheme terapeutice cu blocanţi de TNF alfa

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

1. \*\*\*\*Infliximabum (original, biosimilar): în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

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

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

4. \*\*\*\*Golimumabum 50 mg injectabil subcutan administrat o dată pe luna în aceeaşi dată a lunii. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic dupa 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.

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

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvolta reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 6 luni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin :

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

• numarul de articulatii dureroase din 68 evaluate

• numarul de articulatii tumefiate din 66 evaluate,

• evaluarea bolii pe scara Likert (1-5) de catre pacient,

• evaluarea bolii pe scara Likert (1-5) de catre medic

b) modificarea reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, PCR)

Responder

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

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

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

1. Ameliorarea se defineşte prin:

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

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

2. Înrăutăţirea se defineşte prin:

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

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

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

Remisiunea

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

Nonresponder

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

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 6 luni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflați în remisune persistenă (definită prin absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale ale VSH şi PCR) la 2 evaluări consecutive la interval de 6 luni, se indică ca tratamentul biologic administrat sa fie redus progresiv. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

Infliximabum (original, biosimilar) utilizat in doza care a indus remisiunea se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămani fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări.

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

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

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

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

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

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumabum sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

4. readministrarea dupa un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina/alăptarea pentru agenţii TNF menţionaţi (Infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum)

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

8. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

9. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNF α;

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

11. Terapia PUVA cu doze mai mari de 1000 jouli.

12. Lipsa/retragerea consimtamantului pacientului fata de tratament

13. Pierderea calității de asigurat

14. In cazul non-aderentei la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuarii terapiei biologice, avand in vedere indeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:

- date demografice şi informaţii generale despre pacient

- diagnosticul cert de artropatie psoriazică conform criteriilor CASPAR

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

- antecedente semnificative şi co-morbidităţi

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

- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),

- rezultatele screening-ului pentru TBC (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv

- rezultatele testelor pentru VHB ,VHC si VHD, avizul medicului gastroenterolog sau infectionist in cazul unui rezultat pozitiv

- alte teste de laborator relevante, conform fişei de evaluare

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

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

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

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

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

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

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice) precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI si numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

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

Scara Likert ptr. Artropatia psoriazica

Pacient : "Luand in considerare toate aspectele prin care artrita va afecteaza, cum va simtiti astazi?"

Medic : "Luand in considerare toate aspectele prin care artrita afecteaza pacientul dvs, cum considerati ca se simte astazi?"

ANEX

ANEXA nr. 7

Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.106 cod (L041M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTA PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\*(Original și Biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*

I. Definitia afectiunii

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

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

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

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

II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de:

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

b. simptomatologia pacientului şi factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamaţie

- durere

- nivel de funcţionalitate/dizabilitate

- afectare a articulaţiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei

c. factori individuali (sex, vârsta, comorbidităţi, medicaţie concomitentă)

d. dorinţele şi expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- Antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienţilor cu spondilartrite. Evaluarea eficacităţii AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- Sulfasalazinum - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicaţie în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influenţeaza evoluţia formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2-3g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă. Se considera non-responder la SSZ lipsa de ameliorare dupa 4 luni de tratament.

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

Criterii de includere a pacienţilor cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanţi de TNFα (INFLIXIMABUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, ETANERCEPTUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*):

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

adaptate:

a. durere lombară joasă şi redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul

şi nu dispare în repaus,

b. limiterea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal,

c. limitarea expansiunii cutiei toracice, faţă de valorile normale corectate

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

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

2. Boala activă şi severă

- BASDAI >6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni si ASDAS ≥ 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

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

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

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în intrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin intrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin întrebarea nr. 3 din BASDAI, VSH (la 1h) sau PCR cantitativ(mg/l)

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

- ASDAS ≥ 3,5(boală cu activitate foarte înaltă)

- ASDAS ≥2,1 si < 3,5(boală cu activitate înaltă)

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

- ASDAS ≤ 1,3(boală inactivă)

3. Eşecul terapiilor tradiţionale:

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

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

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

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

Screening-ul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT ≥ 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi acelasi test care a fost folosit initial).

Pentru detalii legate de definirea pacientilor cu risc crescut si a conduitei de urmat, precum si a situatiilor particulare intalnite in practica, medicul curant va utiliza recomandarile in extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Romana de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda masurile profilactice care se impun, stabilind momentul cand terapia biologica a spondilitei anchilozante poate fi initiata, precum si schema de monitorizare a sigurantei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu VHB, VHD si VHC la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandarile in extenso din Ghidul de tratament al spondilitei anchilozante elaborat de Societatea Romana de Reumatologie.

Scheme terapeutice cu blocanţi de TNFα

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNFα medicul curant va alege, funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\*Infliximabum (original si biosimilar): indicat în spondilita anchilozantă conform criteriilor NY se utilizează în doze de 5 mg/kgc, in PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

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

3. \*\*\*\*Adalimumabum: indicat în spondilita anchilozantă conform criterii NY 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

4\*\*\*\*Golimumab indicat în spondilita anchilozantă conform criterii NY 50 mg lunar în aceeaşi dată a lunii subcutan. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic dupa 3 sau 4 doze golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutan o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNFα

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

1. Dinamica ASDAS definită ca diferența între ASDAS-ul anterior și cel actual (ΔASDAS)

- Δ ASDAS ≥ 1,1 - Ameliorare clinică importantă

- Δ ASDAS ≥ 2 - Ameliorare clinică majoră

- Δ ASDAS<1,1 - Ameliorare absentă

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

Continuarea tratamentului se face dacă:

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

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

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

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

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie şi poate încadra cazul ca non responder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

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

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

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflați în remisune persistentă (boală inactivă) ASDAS ≤ 1,3 şi valori normale VSH şi PCR la 2 evaluari succesive (la interval de minim 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

Infliximabum (original, biosimilar) utilizat in doza care a indus remisiunea se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămani fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări.

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

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

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

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

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

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la golimumab sau la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina/alăptarea pentru agenţii TNF mentionati (infliximabum, adalimumabum, golimumabum, etanerceptum);

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

8. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

9. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNF α;

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

11. lipsa/retragerea consimtamantului pacientului fata de tratament.

12. pierderea calității de asigurat

13. in cazul non-aderentei la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuarii terapiei biologice, avand in vedere indeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:

- date demografice şi informaţii generale despre pacient;

- diagnosticul cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor NY;

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

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

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

- BASDAI, ASDAS;

- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

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

- rezultatele testelor pentru VHB, VHC, VHD avizul medicului gastroenterolog/infectionist in cazul unui rezultat pozitiv;

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

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

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

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

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

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

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

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice) precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI si numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

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

ANEXA 1 - Modalitate de completare chestionar BASDAI

VERSIUNEA ROMÂNEASCĂ A INDEXULUI BASDAI

(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

Vă rugăm marcaţi cu un X pe următoarele scale (0 - 10 cm). Dacă simptomele dvs. (durere, oboseală) au avut variaţii, marcaţi numărul care indică media severităţii acestora.

Cum au fost în ultima săptămână?

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

absentă foarte severă

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

absentă foarte severă

3. Cum au fost per ansamblu durerile şi tumefacţiile pe care le-aţi avut la nivelul articulaţiilor periferice?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

absentă foarte severă

4. Cum aţi resimţit durerea la atingere sau presiune la nivelul zonelor dureroase (entezelor)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

absentă foarte severă

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

absentă foarte severă

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

absentă foarte severă

ANEXA nr.8

Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.108 cod (L043M):

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (Original si Biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*\*\*, RITUXIMABUM\*\*\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*.

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

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteo-cartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce, si in acest sens pacientul va fi indrumat catre un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrita reumatoidă, va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de bolnavi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă fiind necesare minim 6 puncte din 10 posibile.

A. Afectarea articulară

(nu se evaluează: prima MCF, prima MTF şi IFD !)

1 articulaţie mare (art mari sunt: umerii, coate, şold, genunchii, tibio-tarsienele) 0

2-10 articulaţii mari 1

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

( art mici sunt: MCF, IFP, MTF, IF a policelui, RCC) 2

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

>10 articulaţii (cel puţin o articulaţie mică) 5

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

FR şi Ac anti CCP negativi 0

FR sau Ac antiCCP pozitivi în titru mic 2

FR sau Ac antiCCP pozitivi în titru mare (valori mai mari de 3 ori limita superioară a normalului) 3

C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test este necesar pentru diagnostic)

CRP şi VSH normale 0

CRP sau VSH crescute 1

D. Durata simptomelor

<6 săptămâni 0

>6 săptămâni 1

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta tânară la debut (<45ani),

- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al Ac anti CCP (de peste 10 ori valoarea normală),

- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR >5 ori limita superioară a normalului sau VSH >50 mm/1h,

- numărul mare de articulaţii tumefiate (>5 articulatii tumefiate),

- eroziuni evidenţiate radiologic (cu dovada existentei acestora),

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

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

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

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

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipul sintetice convenţionale (csDMARDs)

- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013 (Smolen et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1–18) tratamentul cu remisive sintetice convenţionale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

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

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

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

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

- Leflunomid (LEF) – utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la MTX, în doză uzuală de 20 mg/zi,

- Sulfasalazina (SSZ) – utilizat ca alternativă la MTX doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută până la 3g/zi (funcţie de toleranţă),

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

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

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

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

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

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

Evaluarea activității bolii

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

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;

- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;

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

- VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ,

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii :

- DAS 28 ≤ 2,6 = remisiune

- DAS 28 > 2,6 si ≤ 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA)

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

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

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de evoluţie al bolii. Dacă nu se obţine nici o îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca non responder sau parţial responder la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

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

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

- numărul de articulaţii dureroase (NAD),

- numărul de articulaţii tumefiate (NAT),

- redoarea matinală (în minute)

- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient,

- VSH (la 1 ora),

- PCR (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar daca nu este folosita la calculul DAS28.

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

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrita reumatoidă în tratamentul cu agenți biologici INFLIXIMABUM\*\*\*\* (Original și Biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*\*\*, RITUXIMABUM\*\*\*\*, TOCILIZUMABUM\*\*\*\*, ABATACEPTUM\*\*\*\*.

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

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2. a) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în ciuda tratamentului administrat,

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

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

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

- si 2 din următoarele 3 criterii:

~ redoare matinală peste 60 minute

~ VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50mm/h pentru pct 2b)

~ proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct 2b) limita superioara a valorilor normale.

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

3. Cazuri de PR care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS>3,2) în ciuda tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni, de obicei reprezentată de Methotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majora la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

\*\*\*

În cazul în care medicul curant decide să nu indice unui pacient cu PR MTX, motivul acestei decizii va fi explicit mentionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.

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

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

Screening-ul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu PR de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau testul cutanat la tuberculina), de obicei la 6-12 luni (la reevaluare se va folosi acelasi test care a fost folosit initial).

Pentru detalii legate de definirea pacientilor cu risc crescut si a conduitei de urmat, precum si a situatiilor particulare intalnite in practica, medicul curant va utiliza recomandarile in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Romana de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda masurile profilactice care se impun, stabilind momentul cand terapia biologica a poliartritei reumatoide poate fi initiata, precum si schema de monitorizare a sigurantei hepatice.

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

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici

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

– Inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab original sau biosimilar)

– Abatacept

– Tocilizumab

– în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), Rituximab.

Tratamentul biologic iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Orice terapie biologică (inclusiv Tocilizumabum) se administrează asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat este MTX, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săpt), care este menţinut şi după iniţierea biologicului. În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzator, nu este posibilă utilizarea concomitentă a nici unui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de Tocilizumab. De menţionat ca în conformitate cu RCP aprobat, următoarele terapii biologice pot fi utilizate, în situaţii excepţionale, în monoterapie: Etanerceptum, Adalimumabum, Certolizumabum.

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

- numărul de articulaţii dureroase (NAD),

- numărul de articulaţii tumefiate (NAT)

- scala analogă vizuală (VAS in milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;

- VSH (la 1 ora)

- PCR (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28

- indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).

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

Continuarea tratamentului: pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Pana la atingerea tintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minim 1,2 faţă de evaluarea precedenta.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Se definesc ca non responderi la tratamentul administrat acei pacienti care NU inregistreaza NICI o ameliorare dupa initierea terapiei, iar ca partial responderi, cei care inregistreaza un raspuns, care insa NU indeplineste criteriile de obiectiv terapeutiv (respectiv dupa caz remisiunea bolii sau activitatea ei joasa) si criteriul de raspuns bun EULAR.

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

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

– Rituximab

– Abatacept

– Tocilizumab.

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

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de cate ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de ex de la remisie la LDA) sau de la LDA la MDA, se impune schimbarea terapiei administrate.

A) Clasa blocanţilor de TNF alpha: INFLIXIMABUM\*\*\*\* (original şi biosimilar), ETANERCEPTUM\*\*\*\*, ADALIMUMABUM\*\*\*\*, GOLIMUMABUM\*\*\*\*, CERTOLIZUMABUM\*\*\*\*

1. Infliximabum (original şi biosimilar): se utilizează asociat cu MTX, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

2. Etanerceptum: se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizeaza asociat cu MTX, in doza maxim tolerata (atunci când acesta nu este contraindicat). În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

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

4. Golimumabum: se utilizează asociat cu MTX în doze de 50 mg o dată pe lună injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutan lunar în aceeaşi dată a lunii. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

5. Certolizumabum: se utilizează asociat cu MTX în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutan la 0,2,4 săptămâni apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu MTX, medicul curant poate indica, funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

B) Clasa blocanţilor co-stimulării limfocitelor T- ABATACEPTUM:

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

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

C) Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 – TOCILIZUMABUM: se administrează asociat cu MTX, în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situatiile de reactii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon cât şi cele de 80 mg/flacon.

In funcție de greutatea pacientului reconstituirea dozei standard se realizează în felul urmator:

- 50kg- 1 flacon de 400mg

- 51-61 kg- 1 flacon de 400mg+ 1 flacon de 80mg

- 62- 65 kg- 1 flacon de 200 mg+4 flacoane de 80 mg

- 66-70 kg- 1 flacon de 400 mg+2 flacoane de 80 mg

- 71-74 kg- 1 flacon de 400 mg+1 flacon de 200 mg

- 76-80 kg- 1 flacon de 400 mg+3 flacoane de 80 mg

- 81-84 kg- 1 flacon de 400 mg+1 flacon de 200 mg+1 flacon de 80 mg

- 85-90 kg- 1 flacon de 400 mg+4 flacoane de 80 mg

- 91-94 kg- 1 flacon de 400 mg+1 flacon de 200 mg+2 flacon de 80 mg

- >95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D) Terapia cu anticorpi anti CD-20: RITUXIMABUM

Tratamentul cu Rituximab (RTX) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a 2 criterii:

- pacienţi cu PR activă, si

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

În situaţii particulare menţionate mai jos Rituximab poate fi folosit ca terapie biologică de linia I dupa eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situatie in care se aplica criteriile de activitate a bolii de la prima solutie terapeutica biologica):

- istoric de limfom;

- TBC latentă cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;

- antecedente recente de neoplazie;

- istoric de afecţiuni demielinizante.

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

O serie de tratament cu RTX constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la 2 săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (ex: paracetamol), antihistaminice (ex: difenhidramină ) şi 100 mg metilprednisolon (iv cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX se face la 24 săptămâni de la seria precedentă de tratament cu RTX. Astfel, la 24 saptamani de la primul ciclu de tratament pacientul este considerat responder şi continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Pana la atingerea tintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minim 1,2 faţă de evaluarea precedenta.

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

- există o boală activă reziduală (DAS 28 ≥ 3,2), sau

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

Atitudinea la pacienţii cu PR aflaţi în remisiune persistentă

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în 2 variante:

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

\* numărul articulaţiilor dureroase ≤ 1

\* numărul articulaţiilor tumefiate ≤ 1

\* proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl

\* aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scala de la 0 - 10)

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

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la 2 evaluări successive (la minim 6 luni interval între evaluări), tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la terapia biologică se face după cum urmează:

- Infliximabum (original sau biosimilar): utilizat in doza care a indus remisiunea se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu atenţie a nu depăşi 16 săptămâni între administrări.

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

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

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

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

- Abataceptum: 125 mg se creşte intervalul între administrări la administrări la 10 zile pentru 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- Tocilizumabum: 8mg/kg se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- Rituximabum: 1000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea 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 existenta unei boli cu activitate reziduala ( DAS28 peste 3,2).

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

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

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. In ambele situații de infecţie virală B sau C decizia de inițiere impune avizul medicului infecționist/gastroenterolog.

3. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

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

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

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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

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

9. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

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

11. Lipsa/retragerea consimtamantului pacientului fata de tratament.

12. Pierderea calității de asigurat

13. In cazul non-aderentei la tratament medicul curant va evalua oportunitatea continuarii terapiei biologice, avand in vedere indeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal dosarul pacientului, care conţine date despre:

- date demografice şi informaţii generale despre pacient;

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

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

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

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

- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),

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

- rezultatele testelor pentru VHB si VHC, VHD, avizul medicului gastroenterolog/infectionist in cazul unui rezultat pozitiv;

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

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

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

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

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

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

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

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice) precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar DCI si numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (DCI sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

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

ANEXA nr 9

Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr.146 cod (N028F); DCI PALIPERIDONUM, se modifică și va avea următorul cuprins:

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează

prin afectarea semnificativă a tuturor funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi

activitate), cu consecinţe asupra funcţionării globale a pacientului. Evoluţia bolii este cronică şi necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieţii.

II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

III. Stadializarea afecţiunii

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

Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

IV. Forme farmaceutice

A. Comprimate cu eliberare prelungită

1. Indicaţii

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

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

2. Dozare

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

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreţinere pe parcursul vieţii.

4. Monitorizare

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

5. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate);

- Reacţii extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;

- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

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

B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat

1. Indicaţii

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

2. Dozare

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

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreţinere pe parcursul vieţii.

4. Monitorizare

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

5. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate);

- Reacţii extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;

- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulţi.