

ORDIN Nr. 461/477 din 18 mai 2010

privind modificarea [Ordinului](#) ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#)\*)

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

Nr. 461 din 18 mai 2010

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

Nr. 477 din 13 mai 2010

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 386 bis din 10 iunie 2010

\*) [Ordinul nr. 461/477/2010](#) a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 386 din 10 iunie 2010 și este reprodus și în acest număr bis.

Având în vedere:

- [art. 4](#) din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare,

- Referatul de aprobare al Ministerului Sănătății nr. 4.919/2010 și al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 367 din 13 mai 2010,

în temeiul dispozițiilor [art. 281](#) alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ale [art. 17](#) alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare, și ale [art. 7](#) alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu completările ulterioare,

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

ART. I

[Anexa nr. 1](#) la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în

sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările ulterioare, se modifică după cum urmează:

1. Poziția nr. 62 va avea următorul cuprins: "1.|62|H005E|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE".

2. Poziția nr. 63 va avea următorul cuprins: "1.|63|H006C|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE".

3. Pozițiile nr. 64, 66 și 68 se abrogă.

4. Poziția nr. 104 va avea următorul cuprins:  
"1.|104|L039M|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI  
\*\*\*\*ETANERCEPTUM".

5. Poziția nr. 106 va avea următorul cuprins:  
"1.|106|L041M|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANKILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM,  
\*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM".

6. Poziția nr. 108 va avea următorul cuprins:  
"1.|108|L043M|DCI|PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI  
\*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM,  
\*\*\*\*RITUXIMABUM".

7. Poziția nr. 116 va avea următorul cuprins: "1.|116|LB01B|DCI|HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB".

8. Poziția nr. 117 va avea următorul cuprins: "1.|117|LB02B|DCI|HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC".

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (B014I) se modifică și se înlocuiește conform [anexei nr. 1](#).

10. Protocoalele terapeutice corespunzătoare poziției nr. 62 cod (H005E) și poziției nr. 63 cod (H006C) se modifică și se înlocuiesc potrivit [anexei nr. 2](#).

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 3](#).

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 4](#).

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 5](#).

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 6](#).

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 7](#).

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 109 cod (L044L) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 8](#).

17. Protocoalele terapeutice corespunzătoare poziției nr. 116 cod (LB01B) și poziției nr. 117 cod (LB02B) se modifică și se înlocuiesc potrivit [anexei nr. 9](#).

18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 143 cod (N024G) se modifică și se înlocuiește potrivit [anexei nr. 10](#).

ART. II

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

ART. III

[Anexele nr. 1 - 10](#) fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. IV

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

Ministrul sănătății,  
Cseke Attila

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
Nicolae Lucian Duță

ANEXA 1

## PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)

Sulodexide prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos.

De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- tromboza venoasă profundă (TVP) și în prevenția recurenței TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente/tratamentul durerii de repaus,
- tratament al unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienței cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității Sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

## II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Sulodexide și, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de două ori pe an.

Posologia și frecvența administrării dozelor pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

## III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Ațiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

#### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului. Diateza și boli hemoragice.

#### V. Reacții adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgi.

Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

#### VII. Inițierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

#### VIII. Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

## ANEXA 2

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE (H005E)

#### GHID DE DIAGNOSTIC

Acromegalia este o boală rară, caracterizată prin hipersecreție de hormon de creștere (growth hormone, GH), cu multiple complicații cardiovasculare, metabolice și care netratată scurtează durata vieții pacienților. Incidență anuală estimată la 4 - 6 cazuri la un milion de locuitori. În peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrofe și rareori se datorează unor tumori extrahipofizare care secretă GHRH (de exemplu, pancreatice).

#### Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralgi, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.;

2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore;

3. determinarea insuline-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul Național de Tumori Endocrine din România;

4. imagistica - rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră;

5. Anatomopatologie cu imunocitochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml este sugestivă de acromegalie activă cu risc crescut pentru complicații.

Există și cazuri de acromegalie cu GH crescut și IGF1 normal, ceea ce nu exclude tratamentul bolii; de asemenea se impune diagnosticul diferențial al IGF1 crescut cu GH normal în numeroase situații.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrofe.

### Complicații

1. Provocate de de excesul de GH și IGF1: cardiovasculare (hipertensiune arterială - HTA, cardiomiopatie secundară, aritmii, valvulopatii, insuficiență cardiacă), metabolice (diabet zaharat secundar), respiratorii (apnee de somn), osteoartropatie, sindrom de tunel carpian, polipoza benignă de colon

2. Neurologice, date de expansiunea tumorală: sindrom de chiasma optică, hipertensiune intracraniană

3. hipopituitarism în grade variate, în cazul macroadenoamelor hipofizare

Prognostic: pacienții cu acromegalie netratată au o mortalitate crescută de 2 - 4 ori față de populația generală. O metaanaliză a studiilor mai recente a arătat că există un risc crescut cu 32% de mortalitate de toate cauzele.

## GHID DE TRATAMENT

Obiective:

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelelor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

Mijloace de tratament:

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm și atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiența cardiacă sau boala respiratorie severă.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică

a) Agoniștii dopaminergici (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficientă la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute

- ca terapie adițională la agoniștii de somatostatin la pacienții parțial responsivi la o doză maximală

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid etc.) - se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatin, având ca efect antisecretor pentru GH și scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al GH.

Studiile pe termen lung au indicat că agoniștii de somatostatin pot reduce nivelul mediu sangvin al GH sub 2,5 ng/ml și să normalizeze IGF-1 seric la

circa 44% și respectiv 34% dintre pacienți. La mulți dintre pacienții cu acromegalie care primesc astfel de medicație apare reducerea discretă a volumului tumoral.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și nămol biliar dar rar se produce colecistită, scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) - este o metodă de tratament de linia a patra. Acționează prin blocarea receptorilor periferici de GH, ca urmare, pentru monitorizarea eficienței tratamentului se folosește IGF1. Eficiența după 1 - 4 ani de tratament este de 62 - 78% din pacienți administrat ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienții cu niveluri persistent crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalități terapeutice.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (< 2% din pacienți).

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni;
- pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni și contraindicații la chirurgie;
- pacienți cu contraindicații la tratamentul medicamentos.

Radioterapia convențională (radioterapia fracționată conformațională sau radioterapia stereotactică) poate diminua nivelul GH și normaliza IGF-1 la peste 60% din pacienți, dar răspunsul maxim se atinge la 10 - 15 ani de la efectuarea radioterapiei. Pe această perioadă este necesar de obicei un tratament medicamentos.

O alternativă la radioterapia convențională este radioterapia focală în doză unică cu ajutorul Gamma Knife sau Cyber Knife, cu rate de remisiune în investigație, între 29 și 60%. Radiochirurgia este preferată atunci când tumora are volum mai mic.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

## PROTOCOL DE APLICARE A METODELOR TERAPEUTICE

### Principii - Indicații

1. În microadenoamele hipofizare (< 10 mm) și tumorile hipofizare mijlocii (diametrul de 10 - 20 mm), chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează analogi de somatostatin; dacă efectul este parțial după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doză maximă, se aplică



radioterapia și se continuă terapia cu analogi de somatostatin până ce radioterapia are efect (minim 5 ani).

2. În tumorile hipofizare mari (peste 20 mm), fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Dacă răspunsul este parțial, după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doza maximă, se recomandă tratamentul chirurgical. Dacă medicația și chirurgia nu normalizează producția de GH și IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.

3. În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ACROMEGALIEI

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

#### 1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A. Pacienți cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică.

B. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dublă terapie

D. Postiradiere, în primii 15 ani după radioterapie în condiții de contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul pacientului. Pacienții din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situația menținerii contraindicației pentru intervenția chirurgicală, contraindicație motivată medical în dosarul pacientului.

Pacienții care au depășit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluați în vederea terapiei chirurgicale de primă intenție, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu analogi de somatostatină.

2. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a. Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemie				

GH				
----	--	--	--	--

Interpretare: în acromegalia activă GH seric peste 1 ng/ml în cursul hiperglicemiei provocate, în toate probele.

b. IGF1. O valoare crescută susține diagnosticul de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1 seric, în condițiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament. O valoare crescută a IGF1 în condițiile unui GH normal în OGTT nu asigură un diagnostic de certitudine, nici includerea în tratamentul medicamentos.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui la pacienții cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. Media GH pe 24 ore  $\geq 2.5$  ng/ml se consideră acromegalie activă.

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a., b. și c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

4. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanță pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare
- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign

- Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn

## POSOLOGIE

### LANREOTIDA (SOMATULINE PR)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează în doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 7 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de după primele 3 luni la cererea medicului curant.

### OCTREOTID LAR (SANDOSTATIN LAR)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 28 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de după primele 3 luni la cererea medicului curant.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrațiile de GH sub 1 microgram/l și cu nivele normalizate de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin la recomandarea medicului endocrinolog.

În centrele de endocrinologie care au dotarea și experiența necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu agonist de somatostatină să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop - GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100 micrograme sc) (vezi Clin Endocrinol - Oxford - 2005, 62, 282 - 288). Această testare este opțională.

### MONITORIZAREA ACROMEGALILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):  
În primul an de tratament: la 3 și 6 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval), IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curente

După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială, cu mențiunea că GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH seric sub 1 ng/ml în OGTT

- IGF1 normal pentru vârstă și sex (valorile normale pentru populația din România vor fi stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel național de programul de sănătate publică pentru endocrinologie și tumori endocrine)

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar care s-a redus cu > 50% din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- GH nesupresibil în timpul testului OGTT ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă

La inițierea terapiei cu analog de somatostatin avizul de principiu al comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă: 30 mg lanreotid (1 fiolă Somatuline) la 14 zile sau 20 mg

octreotid LAR la 4 săptămâni. Dacă după primele 3 luni răspunsul este parțial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea dozei maxime: lanreotid 30 mg i.m. la 7 zile sau octreotid LAR 30 mg i.m. la 4 săptămâni.

a. Dacă la evaluarea de 3 sau 6 luni sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.

b. Dacă la evaluarea de 6 luni nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă după 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară (chirurgie, radioterapie sau blocant de receptor pentru GH, după caz). În caz contrar, terapia cu analogi de somatostatină nu va mai fi avizată de comisia CNAS.

c. Dacă la evaluarea de 6 luni, după 3 luni de doză maximă de tratament cu un analog de somatostatină, sunt îndeplinite criteriile de ineficiență terapeutică, tratamentul va fi întrerupt. Medicul evaluator poate cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză).

e. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu lanreotida sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

#### CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă după 6 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică antitumorală complementară

- Pacienți care au criterii de ineficiență terapeutică

- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu analog de somatostatin care are eficiență parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot deveni eligibili conform condițiilor de includere.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)
- Complianta scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, atrage scoaterea din programul de gratuitate a acordării medicației.

## CATEGORII DE PACIENȚI ELIGIBILI PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (inclusi în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol)

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, deși au fost operați, supuși radioterapiei, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. Evaluarea obligatorie pentru tratamentul cu pegvisomant (Somavert) este aceeași cu aceea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni).

## POSOLOGIA TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT-R)

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 20 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/administrare.

Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant (Somavert)

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 săptămâni, în primele 6 luni:

a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Somavert cu 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele

normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (câmpimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant (Somavert)

1. Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice.

2. Creșterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului.

3. Lipsa normalizării pentru vârstă și sex a IGF1 seric după 6 luni de tratament cu doza maximă (determinare efectuată cu o metodologie și standarde ale valorilor populației din România stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel național de programul de sănătate publică de endocrinologie și tumori endocrine).

4. Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienți cu acromegalie activă care nu au dovezi ale ineficienței terapiei cu analogi de somatostatina.

## ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUȚIONALE

Diagnosticul și schema de tratament a unui bolnav acromegal se face de către un serviciu de endocrinologie dintr-un spital, prin explorări în condiții de internare. Alegerea metodelor terapeutice, a secvenței în care se aplică și a monitorizării eficienței terapiei este responsabilitatea unității sanitare și a medicilor implicați direct în îngrijirea bolnavilor.

Selectarea bolnavilor pentru tratamentul cu analogi de somatostatin sau cu blocanți de receptori de GH de tip Pegvisomant aparține medicului curant

endocrinolog, care va respecta recomandările din ghidurile de consens diagnostic și terapeutic avizate de Ministerul Sănătății din România. Toți acromegalii care sunt incluși în programul de tratament medicamentos gratuit al CNAS vor fi incluși în baza de date națională a pacienților cu tumori endocrine (bază de date în responsabilitatea Institutului Național de Endocrinologie C.I. Parhon).

Medicul endocrinolog are responsabilitatea completării fișei pacientului cu datele specifice de evaluare efectuate într-o clinică universitară, urmării și controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică, cu obligația de a înștiința CNAS și CJAS în cazul pacienților care primesc acest tratament gratuit prin Asigurările Sociale. Efectuarea tratamentului se face de regulă în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

Medicul curant endocrinolog completează fișa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS care are în evidență pacientul respectiv. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise, și va atașa epicriza foii de observație a serviciului de endocrinologie care a internat pacientul, și buletinele de analize autorizate pentru explorările efectuate ambulator.

Comisia de experți a CNAS analizează fișa pacientului și comunică decizia trimițând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligația de a o transmite atât pacientului cât și medicului endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei și continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi criteriile de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabilește doza și modul de administrare al medicamentului. Inițierea tratamentului care va fi prescris sub formă de rețetă fără contribuție personală, se va face exclusiv de medicul endocrinolog. Doar la inițierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripția cu analogi de somatostatin sau pegvisomant.

Medicul de familie va continua tratamentul cu analogi de somatostatin sau pegvisomant în ambulatoriu, conform scrisorii medicale primită din partea medicului endocrinolog, urmând să îndrume pacientul către o clinică universitară, pentru evaluarea eficienței tratamentului. Clinica universitară va verifica includerea pacientului acromegal aflat sub tratament medicamentos antitumoral în baza de date națională a pacienților cu tumori endocrine (bază de date în responsabilitatea Institutului Național de Endocrinologie C.I. Parhon).

Orice modificare în schema terapeutică, inclusiv întreruperea tratamentului, va fi comunicată în scris de către pacient sau de către medicul său de familie medicului endocrinolog curant, clinicii universitare care a evaluat eficiența tratamentului și comisiei CNAS. În cazul unor controverse profesionale privind indicația și continuarea tratamentului, asocierea cu alte metode terapeutice, situații neprevăzute etc. expertiza profesională endocrinologică va fi efectuată de



unitatea sanitară desemnată de Ministerul Sănătății ca responsabilă de Programul Național pentru Tumori Endocrine.

Tratamentul comorbidităților are un impact important asupra calității vieții și mortalității.

Tratamentul eficace al hipersecreției GH/IGF-1 va controla aceste comorbidități în proporție variabilă, dar unele pot persista chiar și după controlul biochimic al acromegaliei (iar unele se pot ameliora chiar dacă nu se obține controlul biochimic). Toate complicațiile trebuie diagnosticate și tratate activ, indiferent de controlul GH și IGF-1.

Adaptat după ghidurile de consens european/internațional:

1. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 737-40.

2. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M.L. Vance, K. Ho, and A. Giustina "Guidelines for Acromegaly Management: An Update" *J Clin Endocrinol Metab*, May 2009, 94(5): 1509 - 1517

## PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE (H006C)

Tumorile neuroendocrine (TNE) afectează celulele sistemului neuroendocrin difuz, care secretă o mare varietate de peptide și neuroamine, determinând sindroame clinice diverse.

Locurile de origine ale TNE includ, (1) celulele enterocromafine ale tractului digestiv, (2) pancreasul endocrin, (3) celulele neuroendocrine din plămâni, bronhii și timus.

TNE sunt tumori rare, cu o incidență anuală estimată la 3 - 6 cazuri la 1 milion de locuitori. Majoritatea TNE sunt maligne și metastazează în mod obișnuit în nodulii limfatici și ficat și, mai rar, în oase, plămâni și creier. În ciuda metastazării, aceste tumori au creștere lentă și activitate mitotică redusă, debut insidios, fiind diagnosticate după 1 - 2 ani de la debut.

TNE pot fi împărțite după tipul secreției endocrine și/sau după potențialul malign.

După secreția endocrină se împart în două: tumori funcționale (insulinoame, gastrinoame, VIP-oame, glucagonoame, tumori carcinoide) și tumori nonfuncționale. TNE se pot asocia cu tumori ale altor glande endocrine, în special cu MEN (Neoplazie endocrină multiplă): MEN I (paratiroidă, hipofiză, pancreas endocrin) și MEN II (carcinom medular tiroidian, medulosuprarenală, paratiroidă). Sindromul carcinoid este expresia clinică a eliberării în circulația

sistemică de amine bioactive (serotonină, histamină și tachikinine) și apare, de regulă, în stadiile de boală metastatică. Simptomatologia clasică include flush cutanat tranzitor, diaree, crampe abdominale.

După potențialul malign TNE se împart în mai multe clase: tumori bine/moderat diferențiate (benigne sau maligne); tumori slab diferențiate/anaplastice; carcinoide bronșice cu celule mici, atipice.

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii, chemoembolizarea arterei hepatice, chimioterapia citotoxică, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex. interferon). Noi agenți terapeutici (aflați în studii privind eficacitatea) includ radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină și chimioterapia cu inhibitori de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Lanreotid, Octreotid) reprezintă un tratament pentru controlul simptomatologiei clinice produsă de secreția aminelor biogene și pentru reducerea nivelului unor markeri hormonal; are efect limitat în reducerea volumului tumoral, și aceasta la tumorile bine/moderat diferențiate, care prezintă receptori de somatostatin sensibili. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate. Există cazuri rezistente la tratament.

## I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

### 1. Clinica

Prezența sindromului carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată) sau alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie) sau asimptomatic

### 2. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici pozitivi:

2.a. markeri umorali generali: cromogranina A, serotonină și 5-HIAA cu sensibilitate maximă; HCG\_(alfa,beta), NSE, PP, tachikinina cu sensibilitate mai mică.

2.b. markeri umorali specifici pentru diverse tipuri ale tumorilor neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine.

### 3. Histopatologia cu imunohistochimie

3.a. imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE (Enolaza Neuron-specifică) și pentru receptori hormonal SST\_(1-5), pentru hormoni gastro enteropancreatici: VIP, gastrină, insulină, glucagon sau pentru serotonină, dopamină

3.b. index de proliferare (agent nuclear KI-67)

#### 4. Imagistica

De regulă în momentul apariției sindromului clinic carcinoid, tumora este în fază metastatică.

Metodele de localizare tumorală pot fi CT, RMN, echoendoscopie digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă\* (dacă exista simptomatologie\*)

O metodă cu specificitate mai mare o reprezintă scintigrafia tip Octreoscan (cu radionucleizi, analogi ai somatostatinei, liganzi ai receptorilor pentru somatostatina), ca și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi  $^{11}\text{C}$ -5HTP; aceasta poate detecta mase tumorale mai mici de 0,3 cm. PET cu  $^{18}\text{F}$ FDG este utilă uneori în identificare TNE slab diferențiate, anaplazice.

Metode imagistice tradiționale pot evidenția o masă tumorală primară sau metastatică, fără a preciza natura neuroendocrină: radiografie toracică, ecografie transabdominală, endoscopie digestivă, scintigrafie osoasă cu tehneciu\* (dacă există simptome osoase).

#### Ghid diagnostic

- Caracteristici clinice ale sindromului carcinoid sugerează diagnosticul și de regulă, apar la pacienții cu metastaze hepatice multiple.

- Niveluri crescute de cromogranina A +/- serotonina și acid 5 hidroxi-indol acetic (5-HIAA) cu 3DS peste media laboratorului susțin diagnosticul de TNE funcționale. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor C tiroidiene sau paraneoplazici.

- Confirmarea imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET cu radiotrasori specifici, permite localizarea tumorii primare și a metastazelor.

- Diagnostic histopatologic de TNE cu imonohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE și index de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE și trebuie însoțit de precizarea histopatologică a gradului de diferențiere (slab, moderat sau bun). Aceasta permite o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.

- Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidențierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

#### Tipuri de TNE conform Clasificării clinico-patologice a OMS (2000):

- tumori neuroendocrine bine diferențiate
  - funcționale
  - nefuncționale
- carcinom neuroendocrin bine diferențiat
  - funcționale

- nefuncționale
- carcinom neuroendocrin slab diferențiat
- tumori mixte endocrine-exocrine
- mase de tip tumoral

## GHID TERAPEUTIC

### Obiectivele

Controlul simptomatologiei, reducerea volumului tumoral și a metastazelor cu ameliorarea calității vieții și prelungirea supraviețuirii.

### Metode terapeutice:

- A. Chirurgia radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor.
- B. Tratament medical cu analogi de somatostatină (Lanreotid, Octreotid LAR etc.)
- C. Chimioterapia sistemică cu variate combinații  
Terapia oncologică țintită cu inhibitori ai receptorilor tirozinkinazici și proteinkinaze.
- D. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.
- E. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu90 - DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-octreotid
- F. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, radiofrecvența, alcoolizare
- G. Tratament medical imunologic cu Interferon

### Protocol de tratament

#### Principii

1. Rezeckția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate anaplazice, cu celule mici; există mai multe cercetări clinice în desfășurare privind eficiența inhibitorilor de receptor tirozinkinazic.  
Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatin devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul hormonal dar este mai puțin eficient în reducerea volumului tumoral; se poate administra după tratamentul chirurgical sau în absența acestuia, în scop adjuvant, dacă sd. carcinoid este clinic manifest.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul cu Interferon este în investigații; se poate administra singur sau asociat cu analogi de somatostatină.

## II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

- Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină bine/moderat diferențiată (carcinoid sau nefuncțională) și carcinom neuroendocrin bine/moderat diferențiat (carcinoid sau nefuncțională) cu imonohistochimie pozitivă cromogranină A, sinaptofizină, NSE și index de proliferare KI-67, și cu tumora prezentă sau metastaze prezente postoperator.

- Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinari).

- Niveluri crescute de cromogranină A și/sau serotonină în plasmă și 5-HIAA în urină și diagnostic histopatologic de TNE bine/moderat diferențiată.

- Tumoră neuroendocrină slab diferențiată cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid (și confirmate de un marker seric cu nivel crescut).

- Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și histochimia specifică), vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatin demonstrați în masa tumorală.

## III. Criterii de eficacitate terapeutică:

Control optim (la 3 luni de tratament)

E. controlul simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

F. normalizarea valorilor cromograninei A +/- serotonină serică și 5-HIAA urinar

G. stabilizarea sau reducerea volumului tumoral

Control satisfăcător (la 3 luni de tratament)

a) ameliorarea simptomatologic

b) reducerea cu minim 30% a concentrațiilor cromograninei A și 5-HIAA

## IV. Criterii de ineficiență terapeutică (la 3 luni de tratament)

a) simptomatologie persistentă (sd. carcinoid) sau fără ameliorarea

b) markeri serici care nu scad față de valoarea inițială (+/- 20%)

## V. Posologie

A. Lanreotid (Somatulîn) 30 mg i.m. de două ori pe lună, cu posibilitatea creșterii dozei la 30 mg i.m. de patru ori pe lună

B. Octreotid-LAR (sandostatin) 20 sau 30 mg i.m. o dată pe lună sau maxim de 2 ori pe lună

C. Somatuline Autogel 120 mg - soluție injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând

injecția s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Somatostatin 100 micrograme x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranța.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid 30 mg intramusculară la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR (sandostatin LAR) 20 mg, i.m. o dată pe lună. În cazul unui răspuns insuficient după 3 luni, apreciat după simptomele clinice și umorale, frecvența poate crește la maxim o injecție de Lanreotid 30 mg i.m. la fiecare 7 zile sau Sandostatin LAR 30 mg i.m. o dată pe lună.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injecție. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

#### VI. Monitorizarea tratamentului

Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la împlinirea unui an de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei dar nu peste doza maximă din ghid, cu reevaluare după alte 3 luni
- dacă după doza maximă de analog de somatostatin administrată 3 luni se constată ineficiența terapiei, tratamentul se întrerupe

#### VII. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu analog de somatostatină avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 6 luni de tratament, dintre care 3 luni cu doza inițială (vezi Posologia și Monitorizare).

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluările din primul an de tratament la 12 luni (rezultatele vor fi trimise

imediat după evaluare comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul gratuit cu analogi de somatostatin).

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluarea de 3 luni necesitatea creșterii ritmului de administrare el are obligația de a transmite în 14 zile documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice și va solicita evaluarea după 3 luni a noii doze. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va transmite în 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei gratuite.

#### VIII. Criterii de întrerupere a terapiei

- absența controlului terapeutic satisfăcător după 3 luni de tratament cu doza maximă (persistența sindromului clinic carcinoid și a nivelurilor nesupresate a markerilor umorali)

- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

IX. Medicii curanți (prescriptori) sunt medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

### ANEXA 3

#### PROTOCOL PRIVIND BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ (L034K)

#### RECOMANDAREA ȘI MONITORIZAREA TERAPIEI BIOLOGICE ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE NESPECIFICE (RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ ȘI BOALA CROHN)

##### 1. INDICAȚII GENERALE

###### 1.1. Prescrierea terapiei cu agenți biologici în bolile inflamatorii intestinale

Prescrierea terapiei biologice în bolile inflamatorii intestinale nespecifice se va face de către medici prescriptori gastroenterologi, primari sau specialiști, din centre universitare care au experiența și echipamentul necesar pentru administrarea și monitorizarea terapiei, precum și pentru tratamentul prompt al reacțiilor adverse potențiale. Ulterior, administrarea medicamentelor se poate face și în alte centre în care există secții de gastroenterologie și personal calificat (medic curant gastroenterolog).

În prescrierea terapiei cu agenți biologici, medicul prescriptor va lua în considerare factori individuali (vârsta pacientului, tratamentele anterioare și efectul lor, afecțiunile comorbide, severitatea și localizarea afecțiunii, prezența manifestărilor extraintestinale și a complicațiilor specifice), caracteristicile preparatului (calea de administrare, intervalul dintre administrări etc.), precum și preferința pacientului.

- Infliximab (Remicade(R)) este un agent anti-TNFalfa himeric constituit din anticorpi monoclonali de tip IgG1, 25% murini și 75% umani. Se administrează intravenos în perfuzie lentă cu durată de 2 ore, în secții de gastroenterologie, sub atenta urmărire a medicului curant și a personalului specializat și în prezența echipamentului de urgență destinat tratamentului reacțiilor adverse infuzionale. Inducția remisiunii se realizează cu 3 doze administrate la 0, 2 și 6 săptămâni, iar menținerea remisiunii se realizează cu doze administrate la interval de 8 săptămâni. Pacienții necesită monitorizare în timpul perfuziei și 1 - 2 ore după aceasta (26).

- Adalimumab (Humira(R)) este un agent anti-TNFalfa complet umanizat de tip IgG1. Se administrează subcutanat, de către pacientul educat în prealabil în acest scop. Inducția remisiunii se realizează cu 2 doze, la 0 și la 2 săptămâni, iar menținerea remisiunii cu doze auto-administrate la interval de 2 săptămâni (27).

Medicul prescriptor trebuie să cunoască că anumite categorii de pacienți au răspuns limitat la agenții biologici (vârstnici, fumători, pacienții operați pentru boală Crohn, afectare ileală izolată, boala perianală) sau au un profil favorabil (tineri, nefumători, cu durată redusă a afecțiunii, naivi la agenți biologici și imunosupresoare, cu activitate inflamatorie crescută reflectată de valorile crescute ale PCR și VSH, leziuni endoscopice active). Acest fapt nu determină o limitare a prescripțiilor/aprobărilor pentru categoriile mai sus menționate, dar trebuie cuprins în informarea individuală a pacientului cu privire la eficiența terapiei și în evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

## 1.2. Obținerea consimțământului informat al pacientului

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul despre eficiența, dar și despre reacțiile adverse potențiale ale terapiei cu agenți biologici, despre necesitatea de a raporta orice reacție adversă și de a respecta riguros protocolul de urmărire.

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul că terapia cu agenți biologici nu vindecă afecțiunea.

Medicul prescriptor este singurul în măsură să evalueze individual toate aceste date și să decidă dacă pacientul are indicație de tratament cu agenți anti-TNFalfa. Beneficiile și riscurile acestei terapii trebuie discutate pe larg cu pacientul, care trebuie să își exprime, în final, consimțământul informat și semnat de a urma terapia propusă.

## 2. INDICAȚIILE TERAPIEI CU AGENȚI BIOLOGICI



### 2.1. Indicații comune (Infliximab și Adalimumab):

- Pacienții adulți cu boală Crohn formă inflamatorie cu activitate moderată sau severă care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.

### 2.2 Indicații aprobate doar pentru infliximab

- Copiii (6 - 17 ani) cu boală Crohn formă inflamatorie cu activitate moderată sau severă care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.

- Pacienții cu boală Crohn fistulizantă activă care nu au răspuns la tratamentul convențional în doze adecvate.

- Pacienții cu RCUH moderată/severă care nu au răspuns la tratamentul cu corticosteroizi și imunosupresoare (corticosteroizi, azatioprină, ciclosporină) în doze adecvate sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse (hipercorticism iatrogen sever, diabet zaharat, glaucom, necroză aseptică de cap femural, osteoporoză, leucopenie, istoric de hepatită medicamentoasă sau pancreatită acută, HTA, epilepsie, hipercolesterolemie).

- Pacienții cu colită severă/fulminantă, rezistentă la corticoterapia intravenoasă.

### 2.3. Indicații aprobate doar pentru adalimumab

- Pacienții cu boală Crohn activă și absența sau pierderea răspunsului la Infliximab

- Pacienții cu boală Crohn cu indicație de terapie biologică și reacții adverse la Infliximab

## 3. DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENȚIONAL MAXIMAL

3.1. Tratamentul de inducție a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală). Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9 mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat și cu mai puține efecte adverse.

3.2. Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă se realizează cu doze echivalente cu 40 - 60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.

3.3. Menținerea remisiunii. Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor. Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boala inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2 - 2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1 - 1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2 - 6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15 mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

3.4. În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

3.5. În colita ulcerativă, boala Crohn sau colita nedeterminată, formele severe (fulminante) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 zile de corticoterapie intravenoasă pacienții au încă > 3 scaune/zi, răspunsul la terapie este nesatisfăcător (judecat după scorurile de severitate, de ex: manifestări sistemice (febră etc.) și PCR > 45 mg/dl), riscul de colectomie este de 75 - 85%, iar prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă. Acești pacienți necesită o alternativă terapeutică (Infliximab, Ciclosporină sau intervenție chirurgicală) recomandată în regim de urgență.

## 4. CRITERII PENTRU SELECȚIA PACIENȚILOR

### 4.1. BOALA CROHN

#### 4.1.1. Boala Crohn formă inflamatorie moderat/severă

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web [www.ibdjohn.com/cdai/](http://www.ibdjohn.com/cdai/) sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

CDAI	Clasificarea clinică ACG
Remisiune < 150	Remisiune Pacient asimptomatic
Ușoară - moderată 150 - 220	Ușoară - moderată Pacient ambulator Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare 3 - 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Scădere ponderală < 10% din greutatea inițială Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Moderat - severă 220 - 450	Moderat - severă > 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Durere abdominală Greață/vărsături intermitent Scădere ponderală > 10% din greutatea inițială Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Severă - fulminantă > 450 devenite convențională	Severă - fulminantă Pacienții care satisfac criteriile de mai sus mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

Vârsta	A1: < 16 ani
pacientului la	
debutul bolii	A2: 17 - 40 de ani
	A3: > 40 de ani
Localizarea bolii	
	L1: ileală
	L2: colonică
	L3: ileocolonică
	L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1 - L3 când afectările coexistă)
Forma clinico-evolutivă (fenotipul) bolii	
	B1: nestructurizantă, nepenetrantă
	B2: stricturizantă
	B3: penetrantă
p: se adaugă formelor B1 - B3 atunci când coexistă	
boala	perianală

#### 4.1.2. Boala Crohn fistulizantă

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au

răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu infliximab. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

#### 4.2. RCUH

Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove și Witts, expuse mai jos.

Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:

Numărul de scaune/24 de ore	0 : numărul obișnuit de scaune
(perioada anterioară	
declanșării bolii folosește	1 : 1 - 2 scaune mai mult ca de obicei
drept comparator)	
	2 : 3 - 4 scaune mai mult ca de obicei
	3 : 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezența sângelui în scaune	0 : fără sânge
	1 : urme de sânge la unele scaune
	2 : sânge evident la majoritatea scaunelor
	3 : scaune care conțin numai sânge
Aspectul endoscopic	0 : mucoasă normală
	1 : eritem, granularitate, diminuarea desenului
	vascular, friabilitate

eroziuni	2: la fel ca anterior, în plus având și dispariția desenului vascular
ulcerații	3: la fel ca mai sus, în plus având și sângerări spontane
Aprecierea medicului curant asimptomatic)	0 : boală în remisiune (pacient   1 : boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii   2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de 1/2   3: boală severă; pacientul necesită internare;   majoritatea subscorurilor sunt 3

### Clasificarea Truelove și Witts

Remisiune	Scaune formate, fără produse patologice (în afară   tratamentului cortizonic)
RCUH ușoară	1 - 3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun   Fără febră, tahicardie, anemie; VSH < 30 mm/h
RCUH moderată	Criterii intermediare între forma ușoară și severă
RCUH severă emisiilor	> 6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea

scăderea	de fecale, temperatura > 37.5 °C, AV > 90/min.,
	hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h
RCUH fulminantă	> 10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de
	fecale, temperatura > 37.5 °C, AV > 90/min., scăderea
	hemoglobinei cu > 75% față de normal, VSH > 30 mm/h,
	pacienți care au necesitat transfuzii de sânge

### 4.3. Manifestările extraintestinale

În absența criteriilor de eligibilitate pentru tratament pentru boala intestinală, manifestările extraintestinale ale bolilor inflamatorii nu reprezintă o indicație aprobată pentru terapia cu agenți biologici deși există numeroase raportări de caz și serii de pacienți în literatură care sugerează eficiența terapiei biologice în aceste cazuri (eritem nodos, pyoderma gangrenosum, uveite, episclerite, artropatia colitică centrală și periferică, stomatita aftoasă etc.).

## 5. CRITERII DE EXCLUDERE

Sunt reprezentate de contraindicațiile terapiei cu agenți anti-TNFalfa: reacții severe de hipersensibilitate în antecedente (se poate schimba cu alt agent), infecții latente sau active (TBC, abcese nedrenate, infecții intercurente sau oportuniste cu virusul herpes/zoster, CMV, Pneumocystis jiroveci etc.), tumori maligne actuale sau recente, limfom malign, afecțiuni demielinizante, nevrita optică, insuficiență cardiacă clasa III/IV (în cazurile litigioase se cere avizul specialistului respectiv). Stenozele colonice fibroase care nu pot fi depășite endoscopic reprezintă o indicație pentru dilatare endoscopică sau pentru rezecție chirurgicală.

## 6. REGIMUL TERAPEUTIC

### 6.1. Terapia de inducție a remisiunii

Terapia de inducție se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat - severe și fulminante de RCUH.

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) inițial, urmat de 80 mg (sau 40 mg la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc : beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul

aparitiei reactiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg). La initierea tratamentului, adalimumab trebuie utilizat concomitent cu corticosteroizi. Adalimumab poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandată.

Obținerea remisiunii clinice cu agenți biologici reprezintă o indicație pentru reducerea progresivă a dozelor și întreruperea corticosteroizilor.

Tratamentul imunosupresor anterior/concomitent cu administrarea de infliximab reduce formarea anticorpilor anti-infliximab.

În cazul terapiei episodice cu agenți biologici se recomandă premedicația cu corticosteroizi: hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v. anterior re-administrării terapiei biologice sau prednison per os 1 - 3 zile anterior re-administrării.

## 6.2. Terapia de menținere a remisiunii

Terapia de menținere a remisunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni

## 7. APRECIEREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC

Răspunsul terapeutic va fi apreciat inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

### 7.1. Boala Crohn forma inflamatorie

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

---

1	Răspuns clinic (criteriu minimal de răspuns)	Scăderea CDAI cu $\geq$ 70 puncte
2	Remisiune clinică	CDAI < 150 puncte
3	Răspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucosale



---

## 7.2. Boala Crohn fistulizantă

---

1	Răspuns clinic 50%	Scăderea drenajului fistulei cu $\geq$ 50%
2	Remisiune clinică	Închiderea completă a fistulei

---

## 7.3. RCUH

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

## 8. SOLUȚII ÎN CAZUL RĂSPUNSULUI PARȚIAL SAU PIERDERII RĂSPUNSULUI. CONDIȚII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Pacienții cu răspuns suboptimal la terapia cu agenți biologici pot fi clasificați în 1) nonresponderi primari și 2) pacienți cu pierderea secundară a răspunsului. Un factor important în apariția lipsei primare a răspunsului terapeutic este expunerea anterioară la un alt agent biologic. Această situație va trebui atent considerată de către medicul prescriptor și explicată pacientului. Pierderea secundară a răspunsului terapeutic este întâlnită la aproximativ 1/3 dintre pacienți după 6 - 12 luni de terapie biologică.

În toate aceste cazuri, evaluarea inițială trebuie să aibă în vedere excluderea altor cauze care determină simptomatologia (colite infecțioase: CMV, Clostridium difficile etc.; apariția unui abces perirectal prin închiderea rapidă a unei fistule sub tratament, dezvoltarea unei stenoze intestinale, coexistența unor tulburări funcționale etc.) și stabilirea existenței activității bolii.

În cazul lipsei/pierderii răspunsului terapeutic, se recomandă optimizarea schemei terapeutice astfel:

### 8.1. INFLIXIMAB

- În cazul pacienților cu boală Crohn inflamatorie sau fistulizantă care nu răspund la terapia de inducție cu 3 perfuzii la 0, 2 și 6 săptămâni, se recomandă întreruperea tratamentului.

- În cazul pierderii răspunsului terapeutic la infliximab la pacienții cu formă inflamatorie de boală Crohn se poate crește doza la 10 mg/kgc (dacă

simptomatologia apare imediat după administrarea precedentă) sau se poate scurta intervalul dintre administrări la 6 - 4 săptămâni (dacă simptomatologia apare înainte de următoarea administrare).

- În cazul pacienților cu boală Crohn fistulizantă care pierd răspunsul la Infliximab în cursul terapiei de menținere, se recomandă inițial scurtarea intervalului dintre administrări la 6 - 4 săptămâni, iar ulterior creșterea dozei la 10 mg/kg cu o frecvență maximă a administrărilor de 4 săptămâni.

- Scurtarea intervalului de administrare sub 4 săptămâni nu este recomandată, preferându-se conversia la adalimumab.

## 8.2. ADALIMUMAB

- În cazul răspunsului parțial sau pierderii răspunsului terapeutic la Adalimumab, se poate crește doza la 160/80 mg la 0/2 săptămâni în terapia de inducție sau scurta intervalul administrărilor la 40 mg săptămânal în terapia de menținere. În cazul pacienților la care prima terapie biologică este adalimumab, iar răspunsul la acesta nu a apărut sau s-a pierdut (sub o săptămână de la administrare), se recomandă conversia la infliximab.

- Evaluarea inițială a răspunsului terapeutic în terapia cu Adalimumab se va face la 12 săptămâni.

Dacă optimizarea schemei terapeutice nu dă rezultate, va putea fi folosit un alt preparat după un interval minim de 2 luni (perioadă de wash-out).

Medicul curant care va aplica aceste scheme de optimizare a terapiei va avea în atenție creșterea riscului reacțiilor adverse odată cu creșterea dozelor și scurtarea intervalului de administrare și va evalua și discuta cu pacientul raportul beneficiu : risc rezultat din aceste situații.

## 9. BILANȚ ȘI RECOMANDĂRI PRETERAPEUTICE

### 9.1. Riscul de infecții intercurrente și tuberculoză

Toți agenții anti-TNFalfa se asociază cu un risc crescut de infecții.

Prescriptorii trebuie să cunoască acest lucru și să excludă existența unei infecții active (respiratorii, urinare etc.) sau abces anterior inițierii terapiei cu agenți biologici.

În mod particular în țara noastră, pacienții trebuie atent evaluați pre-terapeutic pentru riscul tuberculozei pulmonare active sau latente (anamneză, tratamente tuberculostatice anterioare, expunere/contact bacilar recent, radiografie pulmonară sau tomografie computerizată în cazurile litigioase, IDR la tuberculină, QUANTIFERON TB GOLD Test(R)). Posibilitatea inițierii terapiei biologice trebuie atestată de un specialist pneumolog avizat asupra riscurilor asociate cu terapia biologică. Trebuie avut în vedere că reactivitatea imună redusă a acestor pacienți, tratați anterior cu imunosupresoare sau cu corticosteroizi, modifică tehnica și interpretarea testului tuberculinic, care este preferabil să fie efectuat și interpretat de către specialistul pneumo-ftiziolog. În

cazul unei infecții tuberculoase latente, cu avizul pneumologului, se poate iniția terapia biologică, dacă aceasta este precedată de cel puțin o lună de chimioprofilaxie antibacilară, iar chimioprofilaxia continuă, sub supravegherea pneumologului, timp de 6 - 9 luni, în asociere cu terapia biologică.

Înainte de inițierea terapiei biologice, se recomandă screeningul pacienților eligibili, pentru infecția VHB (AgHBs, anti-HBc), VHC (anti-VHC), HIV și cu *Clostridium difficile* și excluderea celor infectați. Opțional, la indicația medicului curant, pacienții pot fi screenați și pentru citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), virusul varicelozosterian (VZV), precum și pentru infecția cu *Yersinia enterocolitica*. În cazul pacienților seronegativi se recomandă vaccinarea anti VHA și VHB. De asemenea, înainte sau în cursul terapiei cu agenți biologici, se recomandă vaccinarea anti-gripală anuală, anti-pneumococică la 3 - 5 ani interval, iar pentru femeile tinere, testarea și vaccinarea anti HPV (human papiloma virus).

### 9.2. Riscul afecțiunilor maligne

În cazul tuturor pacienților propuși pentru terapie biologică vor fi excluse afecțiunile neoplazice curențe sau recente. Deși se consideră că terapiile înalt eficiente pentru controlul simptomatologiei și inflamației intestinale se asociază cu reducerea riscului de cancer colorectal asociat, pacienții cu RCUH sau boală Crohn extinsă, cu evoluție de peste 8 - 10 ani, trebuie supuși supravegherii colonoscopice anuale în conformitate cu recomandările actuale.

În cazul pacienților cu cancer tratat curativ în antecedente se va cere avizul specialistului/oncologului.

### 9.3. Alte condiții:

În cadrul bilanțului inițial se vor efectua toate testele considerate de către medicul curant a fi necesare pentru excluderea unei condiții care ar contraindica terapia biologică (exemplu: afecțiuni cardiace, citopenii etc.).

Sarcina nu este o contraindicație pentru terapia biologică (studiile experimentale la animale de laborator și raportările incidentale la om nu au evidențiat efecte teratogene, embriotoxice, creșterea numărului de avorturi/nașteri premature). Totuși, în lipsa studiilor la om, se recomandă evitarea sarcinii și a alăptării în perioada tratamentului.

## 10. MONITORIZAREA TERAPIEI

Reacțiile adverse apărute în cursul terapiei cu agenți biologici pot fi clasificate în câteva mari categorii: reacții infuzionale, reacții de hipersensibilitate întârziată, dezvoltarea de autoanticorpi/lupus iatrogen, infecții, afecțiuni maligne și limfoproliferative.

Majoritatea reacțiilor infuzionale apar după prima administrare și pot fi controlate prin diminuarea ritmului de administrare sau oprirea temporară a

administrării. Se pot asocia corticosteroizi, antihistaminice sau/și paracetamol. Deși eficiența nu este bine documentată, această medicație se poate administra profilactic înaintea administrărilor ulterioare ale agentului biologic. Apariția unei reacții severe de hipersensibilitate contraindică continuarea terapiei cu agentul respectiv.

Monitorizarea tratamentului cu agenți biologici va pune accentul pe riscul infecțios și pe cel oncologic. Pacientul trebuie informat în această privință și instruit să semnaleze rapid apariția oricăror manifestări clinice sugestive. Apariția unor simptome ca febra importantă și prelungită, tuse etc. trebuie să genereze o explorare atentă pentru diagnosticul unor infecții intercurrente (respiratorii, urinare, colita psudomembranoasă etc.) sau oportuniste (P. jiroveci, Legionella, Histoplama, CMV etc.).

Este indicată actualizarea vaccinărilor înainte de inițierea terapiei biologice, fiind permise vaccinurile cu patogeni inactivați (antigripal, antipneumococic, antihepatită B), dar fiind interzise cele cu patogeni atenuați (antivaricelozosterian, BCG etc.).

În cazul existenței unor leziuni displazice ale altor organe (piele, col uterin etc.), colaborarea cu specialiștii respectivi este obligatorie.

Riscul reactivării tuberculozei poate fi redus prin menținerea unui index crescut de suspiciune în cursul terapiei cu agenți biologici. Pacienții în tratament cu agenți biologici vor fi reevaluați periodic de către specialistul pneumolog, cel mai târziu la 6 luni sau la nevoie.

#### ANEXA 4

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*ETANERCEPTUM (L039M)

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și disabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

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

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

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

- 1.1. pacienți cu vârsta între 4 - 18 ani
2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:
  - 2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și
  - 2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele
  - 2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: Methotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta sau Sulfasalazina în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta sau
  - 2.4. boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum).
3. reacții adverse la alți antagoniști ai TNF.

## II. Schema terapeutică cu blocați de TNF alfa

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

## III. Evaluarea răspunsului la tratament cu blocați de TNF alfa

1. Pe baza evoluției scorurilor din sistemul CSD (Core Set Data of American College of Rheumatology, 1997, adaptat): număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), CHAQ, VSH și CRP.

a. Definierea ameliorării:

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

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

b. Definierea agravării (puseului):

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

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

b.3 cel puțin 2 articulații rămase active.

2. Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ): mod de calculare

Sistemul presupune evaluarea activităților copilului prin calificative de la 0 - 3 (0 = situația cea mai bună, perfect sănătos; 1 = cu puțină dificultate; 2 = cu multă dificultate; 3 = situația cea mai rea, bolnavul nu poate efectua ceea ce i se cere), pentru următoarele 8 domenii:

- a. Îmbrăcare
- b. Ridicare
- c. Alimentație
- d. Deplasare
- e. Igienă
- f. Realizarea scopurilor
- g. Prehensiune
- h. Activități cotidiene

NOTĂ:

Scorul total CHAQ este suma sau media aritmetică a celor 8 calificative.

\* În practica pediatrică, punctul "f" (realizarea scopurilor) nu este de regulă luat în calcul, considerându-se că punctul "h" acoperă și răspunsul la acesta.

3. VSH la 1 h (mm).
4. CRP (dozare cantitativă - se va specifica valoarea normală prin metoda utilizată)

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

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;
2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate în situ etc;
3. tuberculoză activă
4. afecțiuni maligne
5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III - IV)
6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like
7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide)

V. Precauțiuni

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

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

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

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

NOTĂ:

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

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

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

## ANEXA 5

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM, (L040M)

#### I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii

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

#### II. Tratament, monitorizare, criterii de includere și excludere

Tratamentul remisiv (de fond) al artritei psoriazice este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- Methotrexatum - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână, reprezintă de obicei preparatul remisiv de primă alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;

- Leflunomidum - 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;

- Sulfasalazinum - doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi (funcție de toleranță), poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;

- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asocieră.

În funcție de evoluție, care este monitorizată, clinic și biologic, de obicei lunar, dar cel puțin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii.

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

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

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică.

2. Pacienți cu artropatie psoriazică severă, activă, non responsivă la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atât ca doze cât și durată a terapiei. Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca non responder la terapia remisivă clasică în cazul persistenței semnelor și simptomelor de artropatie psoriazică activă, în ciuda a cel puțin 2 cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2000 mg/zi pentru Sulfasalazinum; 3 - 5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare;

3. Forma activă de artropatie psoriazică se definește ca prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 78 articulații dureroase și 76 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulație), în cel puțin 2 ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin o lună, împreună cu cel puțin 2 criterii din următoarele 4:

a. VSH > 28 mm la o oră;

b. proteina C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);

c. evaluarea globală a pacientului privind evoluția bolii (pe o scală de 0 - 10, care notează cu 0 = boala inactivă și 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 și 10;



d. evaluarea globală a medicului privind evoluția bolii (pe o scală de 0 - 10, care notează cu 0 = boala inactivă și 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 și 10.

4. Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrita psoriazică de a dezvolta tuberculoza, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

#### Scheme terapeutice cu blocați de TNF alfa

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

1. \*\*\*\*Infliximabum: se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică), în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.

2. \*\*\*\* Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

3. \*\*\*\* Adalimumabum: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

#### Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, a reactanților de fază acută a inflamației, a evaluării globale a pacientului și a medicului.

Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția existenței unui răspuns terapeutic, definit ca o ameliorare a cel puțin 2 parametri din cei 4 urmăriți (între care cel puțin un scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui parametru urmărit.

1. Ameliorarea se definește prin:

1.1. scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

1.2. scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic);

2. Înrăutățirea se definește prin:

2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic).

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

Se consideră cazul ca non responder/responder parțial dacă după 24 săptămâni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutățire.

În aceste condiții, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se crește doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat).

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

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant într-un centru de specialitate reumatologie.

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

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;

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

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

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

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina/alăptarea;

7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);

8. afecțiuni maligne;

9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF alfa

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

Precauții pentru tratamentul cu blocați de TNF alfa a pacienților:

Blocații TNF se evită la pacienții cu infecție cronică VHB datorită posibilității reactivării infecției virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de artropatie psoriazică după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale), nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ) și avizul medicului pneumolog.

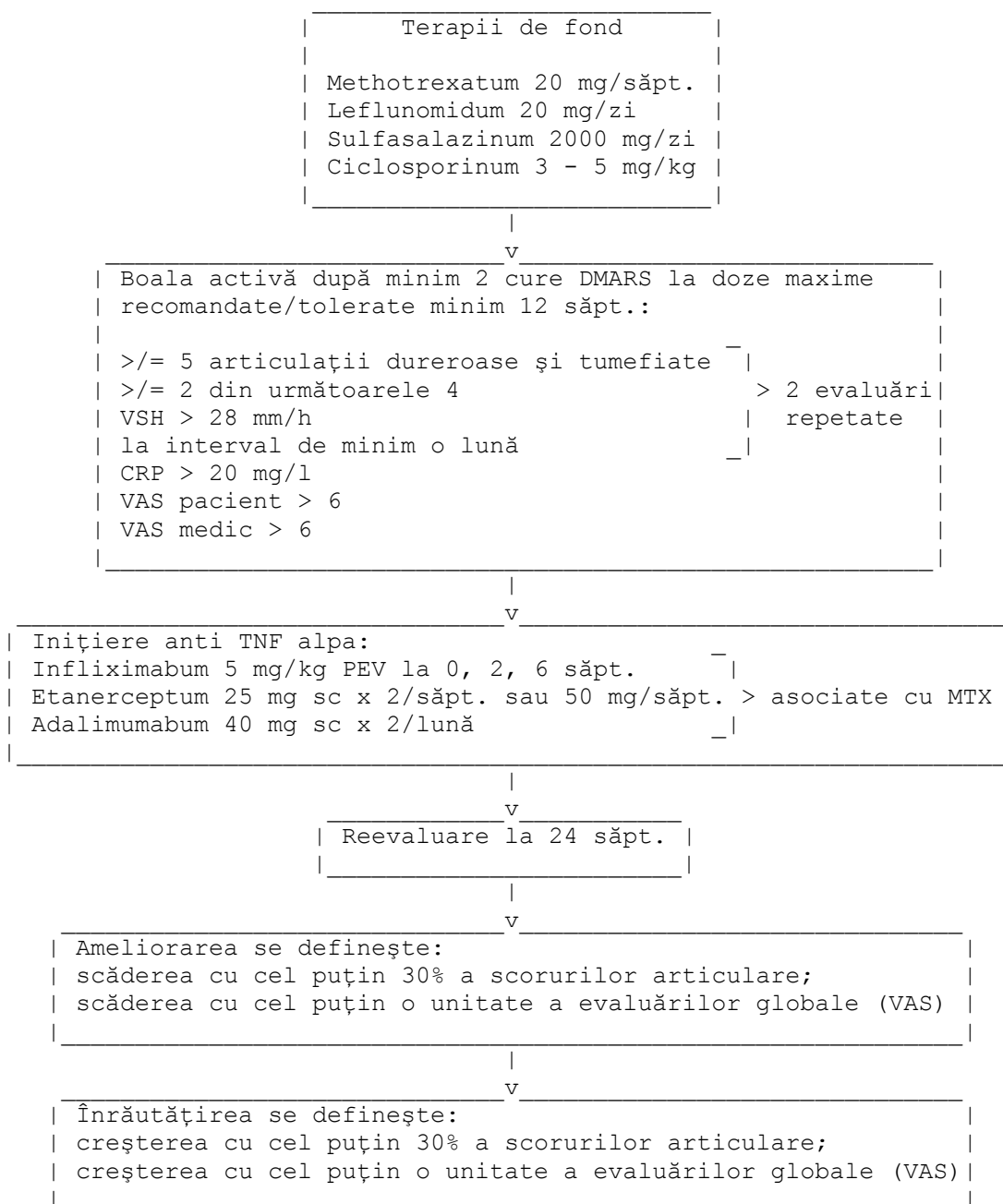
Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

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

semnat și parafat de un medic în specialitatea reumatologie și avizat de șeful de secție al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat.

#### Algoritm de tratament artropatie psoriazică



## ANEXA 6

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM (L041M)

#### I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră a bolii fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socio-economic al SA este reprezentat de:

1. prevalență (1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză și invaliditate ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți, iar 80% dintre pacienți devin invalizi după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5 - 10 ani
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu le permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor

#### II. Tratament, monitorizare, criterii de includere și excludere

Tratamentul spondilitei anchilozante trebuie ghidat în funcție de:

- a. Manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare)
- b. Simptomatologia pacientului și factori de prognostic
  - activitatea bolii/inflamație
  - durere
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate
  - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchilozele la nivelul coloanei
- c. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă)
- d. dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- Antiinflamatoarele non steroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilită. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 2 - 6 săptămâni.
- Medicamentele ce modifică evoluția bolilor reumatice - DMARDs
- Sulfasalazinum - este cel mai folosit DMARDs în spondilita anchilozantă, cu nivel de indicație în tratamentul formei periferice. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezite. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră non responder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

## Terapia anti-TNF alfa

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

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

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

- a. durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispare în repaus,
- b. limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal,
- c. limitarea expansiunii cutiei toracice,
- d.1. sacroilita unilaterală grad 3 - 4,
- d.2. sacroilita bilaterală grad 2 - 4;

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic (radiologic, RMN) asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boală activă și severă

- a. BASDAI  $\geq$  6 de cel puțin 4 săptămâni,
- b. VSH  $>$  28 mm/h,
- c. proteina C reactivă  $>$  20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

3. Eșecul terapiilor tradiționale:

a. cel puțin 2 AINS administrate continuu cel puțin 3 luni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică

b. AINS și sulfasalazinum în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (3 g/zi)

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

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extraarticulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti TNF la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI  $\geq$  4

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea

chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

#### Scheme terapeutice cu blocați de TNF alfa

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

1. \*\*\*\*Infliximabum: se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 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.

#### Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face inițial la 12 săptămâni de tratament efectiv și ulterior la 24 săptămâni.

#### Continuarea tratamentului se face dacă:

A) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI față de momentul inițierii terapiei sau o scădere cu cel puțin 2 unități și reducerea pe scala VAS (pentru durerea axială) cu cel puțin 2 cm.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilita anchilozantă

1. Oboseala
2. Durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare
3. Durerea/tumefacția articulațiilor periferice
4. Durerea la atingere sau presiune la nivelul entezelor
5. Redoare matinală: severitate/durată

Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5 (vezi [anexa](#)).

B) se înregistrează o scădere a valorile VSH și/sau CRP cu peste 50% față de valoarea de la inițierea tratamentului

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul administrat. Se consideră cazul ca non responder/responder parțial dacă după 12 săptămâni de tratament nu s-a înregistrat o scădere a BASDAI și VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului. În aceste condiții, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se poate crește doza cu reevaluare ulterioară. În această situație o nouă evaluare se va face la 12 săptămâni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate duce la oprirea tratamentului.

Pacienții care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu blocați de TNF alfa și au indicație de continuare a terapiei vor fi evaluați ca și continuări ale tratamentului, în baza documentului sursă de la inițierea terapiei (foaia de observație copie, bilet externare sau scrisoare medicală).

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.

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

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

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

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

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

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

6. sarcina/alăptarea;

7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);

8. afecțiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 10 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu.

9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF alfa;

11. Blocații TNF se evită la pacienții cu infecție cronică VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

III. Prescriptori:



1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de spondilită anchilozantă, istoricul bolii, recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare), starea clinică, analize de laborator, avizul medicului pneumolog.

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

2. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat.

## ANEXA 1

### Modalitate de completare chestionar BASDAI VERSIUNEA ROMÂNĂ A INDEXULUI BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

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

Cum au fost în ultima săptămână?

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absență										Foarte severă

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absență										Foarte

severă

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă										Foarte severă

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă										Foarte severă

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă										Foarte severă

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 ore					1 oră					2 ore sau peste

## ANEXA 7

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALMUMABUM, \*\*\*\*ETANERCEPTUM, \*\*\*\*RITUXIMABUM

#### I. Definiția afecțiunii/Stadializarea afecțiunii

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă reumatismul inflamator cel mai frecvent, ea afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteo-cartilaginoase și handicap funcțional. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Rezultă astfel că poliartrita reumatoidă reprezintă nu numai o importantă problemă medicală ci și o problemă socială, de sănătate publică.

#### II. Tratament, monitorizare, criterii de includere și excludere

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- Methotrexatum - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână, reprezintă de obicei preparatul remisiv de primă alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;
- Leflunomidum - 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;
- Sulfasalazinum - doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi (funcție de toleranță), poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piața farmaceutică;
- Hydroxychloroquinum - 400 mg/zi;
- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi;
- Azathioprinum 100 mg/zi;
- Săruri de Aur - 50 mg/săptămână.

Funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere.

În funcție de evoluția monitorizată clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 luni), medicul curant va modifica schema de tratament utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii.

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

## A. Terapia anti-TNF alfa

A.1. Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu blocanți de TNF alfa (\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum).

Este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR (revizie 1987);
2. Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, activă (DAS > 5,1), în ciuda tratamentului administrat, prezentând cel puțin: 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate) + 2 din următoarele 3 criterii:
  - 2.1. redoare matinală peste 60 minute
  - 2.2. VSH > 28 mm la o oră
  - 2.3. proteina C reactivă > 20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

3. Numai la cazurile de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă standard a bolii, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 soluții terapeutice remisive standard, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexatum, cu excepția cazurilor cu contraindicație la acest preparat, a cazurilor care nu tolerează acest tratament sau când acesta nu este disponibil pe piața farmaceutică. Definiția unui caz ca fiind non responder la terapia standard se face prin persistența criteriilor de activitate (vezi mai sus, punctul 2.), după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv.

4. Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

#### A.2a. Scheme terapeutice în tratamentul cu blocați de TNF alfa

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

1. \*\*\*\*Infliximabum: se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.

2. \*\*\*\*Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

3. \*\*\*\*Adalimumabum: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică). În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

### A.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, duratei redorii matinale, precum și a reactanților de fază acută a inflamației, inclusiv nivelul seric al PCR (cantitativ). Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția respectării (conform protocolului terapeutic pentru poliartrita reumatoidă) a criteriului de ameliorare DAS, calculat conform fișei de evaluare.

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:

1. NAD: numărul articulațiilor dureroase;
2. NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
3. VAS: scala analogă vizuală (milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
4. VSH (la 1 h), calculat conform fișei de evaluare, ținându-se cont de următoarele semnificații:
  - 4.1.  $DAS\ 28 \leq 2,6$  = remisiune
  - 4.2.  $2,6 < DAS\ 28 \leq 3,2$  = activitate scăzută
  - 4.2.  $3,2 < DAS\ 28 < 5,1$  = activitate medie
  - 4.3.  $DAS\ 28 \geq 5,1$  = activitate intensă.

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

Cazul este considerat ca non responder/parțial responder dacă după 24 de săptămâni de tratament DAS 28 rămâne  $\geq 5,1$  sau scade cu mai puțin de 1,2 față de evaluarea anterioară. O valoare a DAS 28  $\leq 3,2$  este echivalent cu responder, semnificând boala cu activitate scăzută.

În condițiile de non responder, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se crește treptat doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un anticorp monoclonal anti CD-20 (Rituximabum). În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei

terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.

A.4. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu blocați de TNF alfa

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea;
7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF alfa;
11. infecții virale cronice VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

B. Terapia anti CD-20 (\*\*\*\*Rituximabum)

B.1. Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu Rituximabum:

Pacienți cu poliartrită reumatoidă activă, cu răspuns inadecvat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți anti TNF-alfa (Infliximabum, Etanerceptum, Adalimumabum) apreciat după criteriile de evaluare la tratament (non responderi). Pacienții care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu rituximabum și au indicație de continuare a terapiei vor fi evaluați ca și continuări ale tratamentului, în baza documentului sursă de la inițierea terapiei (foaia de observație copie, bilet externare sau scrisoare medicală).

B.2. Schema terapeutică în tratamentul cu Rituximabum

Rituximabum se administrează intravenos ca două perfuzii de 1 g fiecare, separate de un interval de 2 săptămâni asociate fiecare cu 100 mg methylprednisolonum sau echivalente.

### B.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum

Evaluarea răspunsului la tratament se face în intervalul 4 - 6 luni de la inițiere. Se consideră responder dacă DAS 28 la 4 luni a scăzut cu  $> 1,2$ .

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 6 luni doar la responderi, în condițiile în care:

- există o boală activă reziduală (DAS 28  $\geq 3,2$ ), sau
- se produce o reactivare a bolii (creșterea DAS 28 cu  $\geq 1,2$ ).

### B.4. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu Rituximabum:

1. hipersensibilitate la Rituximabum sau proteine murine,
2. infecții severe precum: stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții cu germeni oportuniști,
3. insuficiența cardiacă severă (clasa III, IV NYHA),
4. sarcina și alăptarea,
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor vii, atenuate.

### III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal și semnează fișa pacientului care conține date despre: diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog.

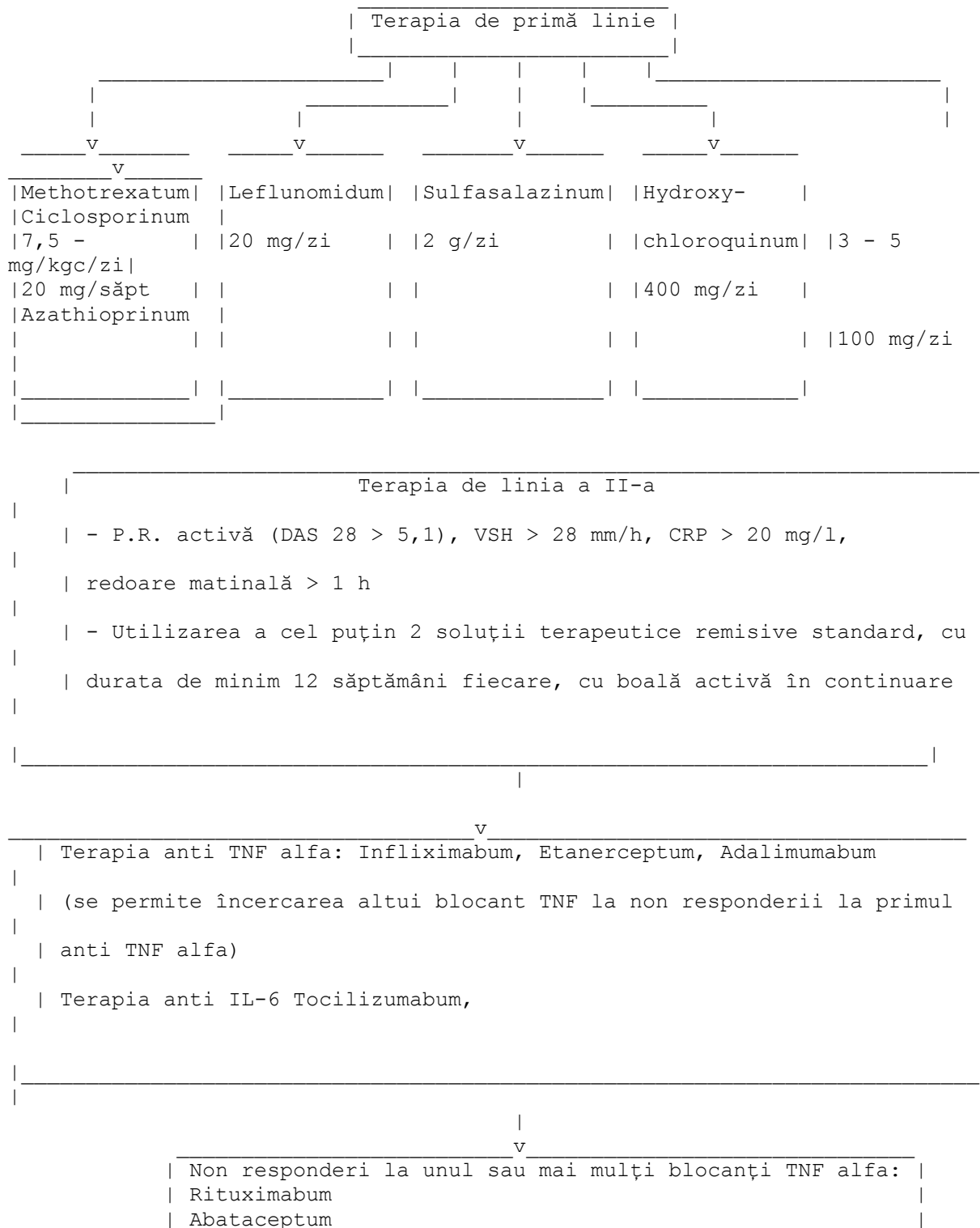
Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

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

3. Medicul curant care întocmește integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a

păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat.

ALGORITM DE TRATAMENT POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ





## ANEXA 8

### PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENȚI (L044L) PSORIAZIS CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE (formă medie sau severă) Tratamentul cu medicamente biologice

#### Psoriazis. Generalități

Psoriazisul (PSO) este o afecțiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 1 - 2%.

#### Psoriazis - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafața tegumentului afectat de psoriazis) dar și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - vezi [anexa 1](#)). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

- PSO cu afectare ușoară - afectare sub 2% din S corp
- PSO cu afectare medie
  - afectare 2 - 10% din S corp
  - sau
  - DLQI > 10
  - sau
  - rezistență terapeutică
- PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp

#### Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Aprecierea evoluției psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				

Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
subtotal				
PASI				

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

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%

2 pentru 10 - 30%

3 pentru 30 - 50%

4 pentru 50 - 70%

5 pentru 70 - 90%

6 pentru 90 - 100%

Tratamentul pacienților cu psoriazis

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

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol/betametazonă, acid salicilic/mometazonă, acid salicilic/betametazonă) iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente

similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete și-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secții de dermatologie din țară având în dotare astfel de dispozitive. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării. Terapia sistemică cu retinoizi (acitretin) induce rapid remisiunea leziunilor de psoriazis exudativ iar administrarea de etanercept, infliximab sau adalimumab induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis (vezi anexa 2).

#### Terapiile biologice disponibile în România

Adalimumab - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc. Doza recomandată de Adalimumab pentru pacienții adulți este o doză inițială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza inițială, de o doză de 40 mg administrată subcutanat la două săptămâni.

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

Doza recomandată la adulții cu psoriazis în plăci, cronic, moderat sau sever, este de 25 mg Enbrel administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg, administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de 2 ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg o dată pe săptămână.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Doza recomandată la copii și adolescenții (vârsta peste 8 ani), cu psoriazis în plăci, cronic sever, este de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână (vezi anexa 4 și 5).

Infliximab - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin.

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 2 ore, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

Criterii de includere în tratament pentru pacienții adulți (peste 18 ani):

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis în plăci moderat sau sever și
- pacientul îndeplinește criteriile clinice
  - psoriazis în plăci moderat sau sever de peste 6 luni
  - eșec la tratamentul sistemic standard administrat anterior timp de minim 6 luni (methrotexat și/sau retinoizi și/sau ciclosporina și/sau PUVA) sau intoleranță, respectiv contraindicație pentru astfel de terapii și
  - pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică și
  - îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
    - să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite, sau
    - a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitretin, methrotexat, ciclosporina, UVB, UVA, PUVA) sau
    - a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătățire a scorului PASI și sub 5 puncte îmbunătățire a scorului DLQI, după cel puțin 6 luni de tratament la doze terapeutice:
      - methrotexat 15 mg, max 25 - 30 mg, o singură doză săptămânal (oral, subcutan sau intramuscular),
      - acitretin 25 - 50 mg zilnic
      - ciclosporina 2 - 5 mg/kg zilnic

- UVB cu bandă îngustă sau psoralen fototerapie (pacient ne-responsiv, recădere rapidă, sau depășirea dozei maxime recomandate); 150 - 200 cure pentru PUVA, 350 pentru UVB cu banda îngustă

sau

- are o boală ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate (minim 3 spitalizări/an)

sau

- are comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)

sau

- pacientul suferă de o boală severă, instabilă, critică (cu excepția psoriazisului eritrodermic sau pustulos).

Criterii de includere în tratament pentru copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 8 - 17 ani) - vezi anexa 4 și 5

- diagnostic de psoriazis în plăci, cronic sever, de minim 6 luni

și

- vârstă cuprinsă între 8 și 17 ani

și

- boala este controlată inadecvat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente administrate minim 6 luni:

a. retinoizi 0,5 - 1 mg/kg/zi

sau

b. methotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg/săptămână

sau

c. ciclosporina 0,4 mg/kg/zi

sau

d. fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA (copii și adolescenți peste 12 ani)

Criterii de alegere a terapiei biologice

Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbiditățile pre-existente, de preferința pacientului, de preferința prescriptorului și de facilitățile locale.

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul. În cazul unui pacient cu vârsta între 8 - 17 ani, declarația de

consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali.

#### Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

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

Se vor exclude:

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocanților TNFalfa), infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocanților TNFalfa);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0 - 17 ani (cu excepția terapiei cu etanercept care are indicație în psoriazisul în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta peste 8 ani);
8. afecțiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignitățile diagnosticate și tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);
9. demielinizare (în cazul blocanților TNFalfa);
10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNFalfa.

Contraindicații relative:

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină
- HIV pozitiv sau SIDA
- virusul hepatitei B sau C pozitiv (cu avizul medicului specialist gastroenterolog sau infecționist).

#### Monitorizarea și evaluarea pacienților

Pacientul trebuie evaluat la 3 luni pentru monitorizarea reacțiilor adverse, apoi la 6 luni de la inițierea terapiei pentru evaluarea răspunsului terapeutic și ulterior din 6 în 6 luni. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puțin evidentă decât în cazul terapiei convenționale. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor efecte adverse sau infecții.

#### Recomandări pentru pre-tratament și monitorizare

		Pre-tratament	Monitorizare
Severitatea bolii	PASI/DLQI	Da	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Infecții malignități demielinizare insuficiență cardiacă	Da da da pentru anti TNF TNF da pentru anti TNF	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Infecție TBC		Da	anual
Teste de sânge	- HLG - creatinina, ureea, electroliți, funcțiile hepatice - hepatita B și C, HIV	Da da    - da (se va testa la cei aflați la risc)	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Urina	analiza urinii	da	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni

Radiologie	RX	da	

Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:

- evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni.

Întreruperea tratamentului cu un biologic se poate face atunci când la 6 luni nu s-a obținut un răspuns adecvat.

Răspunsul adecvat se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial

și

- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. Printre reacțiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului amintim: malignitățile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenții biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecții intercurrente severe (întrerupere temporară), operații chirurgicale (întrerupere temporară).

## PROCEDURI DE APROBARE

Medicul specialist dermatolog:

- completează Fișa pacientului ([anexa 2](#)) care conține date despre:

- Diagnosticul cert de psoriazis
- Istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului)
- Recomandarea tratamentului cu agenți biologici (cu respectarea criteriilor de includere)
- Starea clinică și paraclinică a pacientului
- Scorurile PASI și DLQI

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ (anexată) privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Dosarul este depus la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate teritoriale de asigurat unde va fi înregistrat și apoi înaintat Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate prin poștă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.



Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENȚI BIOLOGICI evaluează și aprobă dosarul în conformitate cu criteriile de includere/excludere, trimite aprobarea de tratament către Casa de Asigurări de Sănătate cu care medicul care a făcut recomandarea de tratament (ca furnizor de servicii medicale) se află în relație contractuală.

Aprobarea dosarului este necesară la inițierea terapiei. La 3 luni de la inițierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru monitorizare, iar la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni se vor face reevaluări pentru a urmări apariția/menținerea răspunsului adecvat la tratament.

Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de rețetă fără contribuție personală.

În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienței și toleranței tratamentului (urmărind la fiecare control cel puțin datele prevăzute în fișa ulterioară și condiționând continuarea tratamentului).

Fișele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei pentru aprobarea tratamentului psoriazisului cu agenți biologici a C.N.A.S. la 3 luni și la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni.

Pacientul prezintă prescripția medicală la una dintre farmaciile care au contract cu Casa de asigurări de sănătate.

### Scorul DLQI

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

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este prezentat în [anexa 1](#). Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

### Interpretarea scorului:

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

## ANEXA 9

### PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)

#### DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

##### HEPATITA ACUTĂ CU VHB

Criterii de includere în tratament:

- biochimic: ALT  $\geq$  5 x N
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - IgM antiHBc pozitiv;
  - AgHBe pozitiv sau negativ
  - IgG antiVHD negativ;
  - ADN - VHB pozitiv.

Schema de tratament

- entecavir 0,5 mg/zi timp de 6 luni, cu repetarea ADN - VHB la 12 săptămâni precum și urmărirea seroconversiei Ag/Ac Hbe și respectiv Ag/Ac HBs

##### HEPATITA CRONICĂ CU VHB

###### 1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

###### 1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
  - ALT  $\geq$  2 x N
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv și antiHBe negativ;
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN - VHB  $\geq$  20.000 UI/ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
  - pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii

- la pacienții cu ALT < 2 x N și vârsta > 40 ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;
- Indicații terapeutice în funcție de vârstă:
  - la pacienții <= 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat.
  - Interferonul pegilat se recomandă la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei.
  - la pacienții > 50 de ani dar <= 65 ani de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/zidici.
  - la pacienții > 65 de ani de preferat tratamentul cu lamivudină

#### Schema de tratament

- Entecavir
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Adefovir
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Lamivudină
  - Doza recomandată: 100 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Interferon pegylat alfa-2a
  - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

#### Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
  - ALT
  - ADN - VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log<sub>10</sub>, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni:
  - ALT;
  - Seroconversia în sistemul HBs;
  - Seroconversia în sistemul HBe;
  - ADN - VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani.
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Apariția Ac anti HBs impune oprirea terapiei

## 1.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
  - ALT  $\geq 2 \times N$
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe negativ și antiHBe pozitiv;
  - IgG antiHVD negativ;
  - ADN - VHB  $\geq 2.000$  UI/ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
  - pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii
    - la pacienții cu ALT  $< 2 \times N$  și vârsta  $> 40$  ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;
  - Indicații terapeutice în funcție de vârstă:
    - la pacienții  $\leq 50$  de ani se recomandă tratament cu entecavir\*, adefovir sau interferon pegylat
    - Interferonul pegilat se recomandă la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei
    - la pacienții  $> 50$  de ani dar  $\leq 65$  ani se recomandă tratament cu analogi nucleozidici/tidici.
    - la pacienții  $> 65$  de ani de preferat tratament cu lamivudină

Schema de tratament

- Entecavir
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei:  $> 1$  an
- sau
- Adefovir
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei:  $> 1$  an
- sau
- Lamivudină
  - Doza recomandată: 100 mg/zi
  - Durata terapiei:  $> 1$  an
- sau
- Interferon pegylat alfa-2a
  - Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
  - ALT
  - ADN - VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log<sub>10</sub>, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni:
  - ALT;
  - Ag HBs
  - ADN - VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani.
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Apariția Ac anti HBs impune oprirea terapiei

### 1.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN - VHB  $\geq 2.000$  UI/ml, se recomandă tratament
- ADN - VHB  $< 2.000$  UI/ml, se recomandă monitorizarea pacientului sau tratament
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-VHD negativ;

Schema de tratament

- Entecavir
  - Doza recomandată: 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Adefovir
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an
- sau
- Lamivudină
  - Doza recomandată: 100 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica periodic, la interval de șase luni ALT și ADN - VHB în primul an de terapie și apoi ALT din 3 în 3 luni și ADN - VHB odată pe an. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

#### 1.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN - VHB pozitiv indiferent de valoare
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-VHD negativ.

- Schema de tratament

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

La pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic se va prefera un produs cu barieră genetică înaltă (Entecavir, Adefovir)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica periodic, la interval de șase luni ALT și ADN - VHB VHB în primul an de terapie și apoi ALT din 3 în 3 luni și ADN - VHB odată pe an. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua.

- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

### 1.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- tratamentul se va face cu interferon pegylat, activ împotriva ambelor virusuri;
- dacă VHC este dominant replicativ sau ambele virusuri sunt egal replicative: interferon pegylat + ribavirină.

### 1.6. COINFECȚIE VHB - HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Tratamentul acestor pacienți se va face în servicii de Boli Infecțioase dedicate.

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART.

#### 1.6.1. Tratament doar pentru VHB

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, emtricitabină, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV;

Schema de tratament

- AgHBe pozitiv
  - Interferon standard alfa-2a/alfa-2b
    - Doza recomandată: 4,5 - 5 MU x 3/săptămână,
    - Durata terapiei: 4 - 6 luni;
- sau
  - Interferon pegylat alfa-2a
    - Doza recomandată: 180 micrograme/săptămână,
    - Durata terapiei: 12 luni
- sau
  - Adefovir
    - Doza recomandată: 10 mg/zi
    - Durata terapiei: > 1 an
- AgHBe negativ
  - Interferon standard alfa-2a/alfa-2b
    - Doza recomandată: 4,5 - 5 MU x 3/săptămână,
    - Durata terapiei: 12 luni;
- sau
  - Interferon pegylat alfa-2a
    - Doza recomandată: 180 micrograme/săptămână,

- Durata terapiei: 12 luni

sau

- Adefovir
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

### 1.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Criterii de includere în tratament:

- AgHBe pozitiv/negativ;
- ADN - VHB < 2 000 UI/ml

Schema de tratament:

- nu necesită antivirale cu acțiune duală;
- după inițierea terapiei ARV se va monitoriza statusul VHB prin determinarea ALT și ADN-VHB la 3 luni. Dacă ADN - VHB > 2.000 UI/ml se inițiază terapiei antivirale și față de VHB cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină pentru a preveni hepatita asociată sindromului de reconstrucție imună;
- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină.

### 1.6.3. Tratament combinat HIV - VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină sau emtricitabină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină pentru evitarea dezvoltării rezistenței.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dau cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN - VHB > 1 log<sub>10</sub> copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și adăugarea tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

### 1.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină și completarea schemei ARV - tip HAART.

## 1.7. COINFEȚIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:



- biochimic:
  - ALT  $\geq$  2 x N.
- virusologic:
  - AgHBs pozitiv;
  - AgHBe pozitiv/negativ;
  - IgG anti-HVD pozitiv;
  - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
  - ARN - VHD pozitiv.
- vârsta
  - $\leq$  65 ani.
  - $>$  65 ani - se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități\*\*.

-----  
 \*\* Se exclude de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice
- Boli psihice (demență etc.)
- Diabet zaharat decompensat
- Boli autoimune
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate
- Hb  $<$  11 g/dl
- Număr de leucocite  $<$  5.000/mm<sup>3</sup>
- Număr de PMN  $<$  1.500/mm<sup>3</sup>

#### Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa-2a:
  - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
  - Durata terapiei: 48 săptămâni

sau

- Interferon pegylat alfa-2b
  - Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
  - Durata terapiei: 48 săptămâni

sau

- Interferon standard alfa2a/alfa2b:
  - Doza recomandată: 9 - 10 MU x 3/săptămână
  - Durata terapiei: 48 săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

#### 1.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB ASOCIATĂ CU:

- Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor) - lamivudină.
  - Se recomandă inițierea terapiei cu lamivudină cu o săptămână înainte de începerea tratamentului chimioterapic și/sau imunosupresor și continuarea

terapiei cu lamivudină timp de 6 luni de la oprirea tratamentului chimioterapic și/sau imunosupresor.

- Tratamentul imunosupresor aplicat afecțiunilor imune cronice (B. Crohn, Colită ulcerativă, Polartrită reumatoidă etc.) nu implică obligativitatea Lamivudinei.

- Hemodializă - se recomandă interferon sau analogi în doze adaptate funcției renale.

## 2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categorii de pacienți pretratați:

I. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după tratament anterior cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi  
- În plus, se efectuează testarea rezistenței la lamivudină. Rezistența la lamivudină poate fi relevantă și de comportamentul viremiei sub tratamentul cu Lamivudină.

Schema de tratament

Dacă nu există rezistență la lamivudină, se tratează ca pacienții naivi.

Pacienții cu rezistență la lamivudină se tratează cu:

- Entecavir

- Doza recomandată: 1 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Adefovir

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2a

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

II. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca pacienții naivi.

### III. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic la lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Se efectuează testarea rezistenței la lamivudină sau se ia în considerare comportamentul viremiei sub tratamentul cu lamivudină.

Schema de tratament

Dacă nu există rezistență la lamivudină, se tratează ca pacienții naivi.

Pacienții cu rezistență la lamivudină se tratează cu:

- Entecavir
  - Doza recomandată: 1 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an

sau

- Se adaugă Adefovir menținându-se Lamivudina (add-on)
  - Doza recomandată: 10 mg/zi
  - Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2a
  - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
  - Durata terapiei: 48 de săptămâni

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

## PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VIRUS VHC (LB02B)

### DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC

#### HEPATITA ACUTĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament:

- Biochimice:
  - ALT > N
- Virusologice:
  - AcHCVc-IgM pozitivi
  - ARN VHC pozitiv

Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa-2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
  - 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
  - 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg.

pe o durată de 24 de săptămâni.

- Interferon pegylat alfa-2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
  - 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
  - 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

pe o durată de 24 de săptămâni cu monitorizarea ARN - VHC la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni

## HEPATITA CRONICĂ CU VHC

### 1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI NAIVI

#### 1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament:

- Biochimic:
  - ALT normale sau crescute;
- Virusologic:
  - ARN - VHC detectabil.
- Histologic:
  - Puncție biopsie hepatică, Fibromax cu: A  $\geq$  1, F  $\geq$  1 și/sau S  $\geq$  1 sau Fibroscan F > 1
- Vârsta
  - $\leq$  65 ani.
  - > 65 ani se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități\*\*

-----  
\*\* Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice
- Boli psihice (demență etc.)
- Diabet zaharat decompensat
- Boli autoimune
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate
- Hb < 11 g/dl
- Număr de leucocite < 5.000/mm<sup>3</sup>
- Număr de PMN < 1.500/mm<sup>3</sup>

Schema de tratament

- Interferon pegylat alfa2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
  - 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
  - 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

sau

- Interferon pegylat alfa2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
  - 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;

- 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

### Evaluarea răspunsului la tratament

#### Definiții ale răspunsului la tratament

- RVR (Rapid Virologic Response/Răspuns Viral Rapid) = negativarea ARN - VHC după 4 săptămâni de terapie
- EVR (Early Virologic Response/Răspuns Viral Precoce) = negativarea sau scăderea  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN - VHC după 12 săptămâni de terapie
- non Response (Lipsa de răspuns) = scăderea ARN - VHC cu  $< 2 \log_{10}$  la 12 săptămâni de tratament
- Slow Response (Răspuns Lent) = negativarea ARN - VHC la 24 de săptămâni de tratament
- EOT (End of Treatment Response/Răspuns Viral la Sfârșitul Tratamentului) = ARN - VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului.
- SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns Viral Susținut) = ARN - VHC nedetectabil la 24 săptămâni după terminarea terapiei
- Breakthrough = ARN - VHC detectabil în cursul tratamentului, după obținerea EVR
- Relapse (Recădere) = pozitivarea ARN - VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului

#### Răspunsul inițial la terapie se apreciază:

- biochimic: ALT normal.
- virusologic: scăderea ARN - VHC cu  $\geq 2 \log$  sau sub limita de la 4, 12 sau 24 de săptămâni

#### ARN - VHC se determină:

- la începutul terapiei;
- la 4 săptămâni de terapie;
- la 12 săptămâni de terapie dacă ARN - VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;
- la 24 săptămâni de terapie dacă nu s-a obținut negativarea dar s-a obținut scăderea  $\geq 2 \log_{10}$  a ARN - VHC după 12 săptămâni de terapie
- la terminarea terapiei (48 săptămâni de terapie din momentul negativării ARN - VHC);
- la 24 săptămâni de la terminarea terapiei.

#### Durata tratamentului

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2 - 3 (+ ribavirină 800 mg/zi)
- 24, 48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1 - 4 - după cum urmează:
- Dacă ARN - VHC inițial este  $< 600.000$  UI/ml și se obține RVR (ARN - VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament.

- Dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN - VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.
- Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN - VHC este detectabil dar a scăzut cu  $\geq 2$  log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN - VHC.
  - Dacă ARN - VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se oprește.
  - Dacă ARN - VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

## 1.2. COINFECTIA VHC - HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHC;

Schema de tratament

- Dacă  $CD4 > 200/mm^3$ : terapie combinată interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni;
- Dacă  $CD4 < 200/mm^3$ : terapie HAART pentru creșterea CD4 la mai mult de 200 cell/ $mm^3$ , ulterior inițierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni.
  - de evitat zidovudina datorită riscului de anemie și neutropenie;
  - de evitat didanozina la pacienții cu ciroză datorită riscului de decompensare hepatică;
  - de evitat stavudina în special în asociere cu didanozina datorită riscului crescut de acidoză lactică;
  - nu este recomandabilă utilizarea inhibitorilor de protează în terapia combinată datorită reducerii probabilității obținerii RVS;
  - monitorizarea tratamentului ca la VHC.

## 1.3. CIROZA COMPENSATĂ CU VHC

- se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică cu VHC;

## 1.4. MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE FĂRĂ BOALĂ HEPATICĂ

- sunt de competența specialităților respective;

## 1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE

- pot primi tratament;

## 1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE

- pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală - săptămânală, și cu evaluarea constantă a riscului hemoragipar;

### 1.7. BOLNAVII DIALIZAȚI

- pot primi tratament

### 1.8. HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC

Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcție de comportamentul hematologic al funcției renale, viremiei și răspunsului histologic se stabilesc în Centrele specializate acreditate. În cazuri particulare și cu documentația corespunzătoare, durata tratamentului poate depăși 72 săptămâni.

## 2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENȚI PRETRATAȚI

- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după monoterapia cu interferon convențional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi

- Pacienții nonresponderi sau cu recădere după terapia combinată cu interferon convențional și ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi

- Pacienții cu recădere demonstrată conform definiției, după terapia combinată cu interferon pegylat și ribavirină pot fi tratați cu interferon pegylat și ribavirină conform indicațiilor produselor

Nu se vor retrata:

- Non-responderii

- Pacienții cu breakthrough patern

## MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITELE CRONICE

### 1. TRATAMENTUL ANEMIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Epoetinum alfa și beta pentru susținerea terapiei antivirale optime

- Se administrează dacă Hb scade < 10 g/dl (sau scădere cu mai mult de 2 g în decursul unei săptămâni - de la o administrare la alta) pentru a preveni scăderea Hb sub 10 g/dl și în consecință modificarea dozelor de ribavirină.

Schema de tratament

Anemie secundară ribavirinei Hb < 10 g/dl (bărbați/femei)	
v	
Inițierea terapiei cu epoetinum 40.000 UI/sc/săptămână	
v	
Fără epoetinum dacă Hb este >= 12 g/dl (bărbați/femei); săptămâni,	Creșterea dozei de epoetinum la 60.000 ui/sc/săptămână dacă Hb nu a crescut cu 1 g/dl după 4 sau < 12 g/dl (bărbați/femei)
v	
Se reîncepe epoetinum dacă Hb este:	
v	
< 10 g/dl (bărbați/femei) săptămâni	Stoparea epoetinum dacă Hb nu crește după 4
v	
Modificarea dozei de epoetinum cu 5.000 - 10.000 UI pentru menținerea Hb	

## 2. TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime

### Schema de tratament - doze

- se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la  $1.000 \text{ mm}^3$ .
- Gr:  $750 - 1.000 \text{ mm}^3$ :
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - doză întreagă de interferon.
- Gr:  $500 - 750 \text{ mm}^3$ 
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - reducerea dozei de interferon conform indicațiilor fiecărui produs
- Gr:  $< 500/\text{mm}^3$ 
  - filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
  - întreruperea interferonului conform conform indicațiilor fiecărui produs



Monitorizare

- Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

ANEXA 10

## PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)

DCI: RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

Indicații ale tratamentului:

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA - like

Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:
  - Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
  - Forma clinică definită de SLA - explorări de laborator ce susțin diagnosticul
  - Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
  - Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic
2. Forma clinică probabilă de SLA:
  - Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni
3. Forma clinică posibilă de SLA:
  - Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
  - Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
  - Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA

- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărei evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

-----