**ANEXA**

**MODIFICĂRI ŞI COMPLETĂRI**

**la anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Definiții și terminologie**

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

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

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

**Extensia lipodistrofiei**

**Generalizată**

**Parțială** = cu distribuție simetrică

**Regională =** cu distribuție non-simetrică, localizată

**CLASIFICAREA SINDROAMELOR LIPODISTROFICE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 1. Clasificarea sindroamelor lipodistrofice** | | |
| **A. Sindroame lipodistrofice congenitale** | **Generalizate (CGL) = Sindrom Berardinelli-Seip**  *Vârstă debut = 0,3 ani (0-12 ani)*  **(Anexa 1)** | Minim 5 forme etiologice (CGL1-5)  CGL1 (mutație APGAT2) +  CGL 2 (mutație BSCL2) = 95% din cazuri |
| **Parțiale (FPLD)**  **(Anexa 2)**  *Vârsta de debut 9,9 ani (0-16 ani)* | 8 forme etiologice:  1-6. FPLD 1-7  8. lipodistrofia AKT2-linkată |
| **B. Sindroame lipodistrofice dobândite** | **Lipodistrofia dobândită generalizată (AGL) = Sindrom Lawrence**  *Vârsta de debut 5 ani (0-15 ani)* | *Determinate de distrucția autoimună a adipocitelor, deci asociate cu afecțiuni autoimune* |
| **Lipodistrofia dobândită parțială (APL) = Sindromul Barraquer-Simons**  *Vârsta de debut 8,2 ani (0,5-16 ani)* |
| **Lipodistrofia asociată infecției HIV** |  |
| **Lipodistrofii regionale** | **Ex – post injectări** |
| **Alte tipuri de lipodistrofii dobândite** | Asociate cu:   * iradierea întregului organism; * după transplant de celule hematopetice; * după anumite tipuri de inhibitori de check-point; * tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia cu sindroame lipodistrofice generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale |
| **C. Sindroame Progeroide** | **cu lipodistrofie parțială**  **cu lipodistrofie generalizată**  **(Anexa 3)** |  |

**Sindromul Berardinelli-Seip = lipodistrofia generalizată congenitală (CGL)**

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

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

**Sindromul Lawrence = lipodistrofia generalizată dobândită (AGL).**

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

Se descriu în acest sens 3 tipuri de AGL:

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

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

**LIPODISTROFIILE PARȚIALE**

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

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

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

În majoritatea cazurilor modificările fenotipice apar la pubertate. Asociază o serie de anomalii metabolice, intensitatea acestora fiind adeseori proporțională cu gradul de pierdere a țesutului adipos: intoleranță la glucoză, DZ, hipertrigliceridemie. Se descriu 8 tipuri de lipodistrofii parțiale familiale (FPLD1-7, FPLD AKT2, din care cele mai frecvente sunt FLPD2-3), 5 cu transmitere autozomal dominantă, 3 cu transmitere autozomal recesivă (Anexa 2).

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

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

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

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

Algoritmul de diagnostic al lipodistrofiilor este cuprins în anexa 4.

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

Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe langă regimul alimentar, ca terapie de substituţie pentru tratamentul complicaţiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienţii cu:

* LD generalizată congenitală (sindrom Berardinelli-Seip) sau LD generalizată dobandită (sindrom Lawrance), confirmată, **la adulţi, adolescenţi si copii cu varsta de minim 2 ani**;
* LD parţială familială (FPLD) sau LD parţială dobandită (sindrom Barraquer-Simons), **la adulţi și adolescenţi cu varsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eșuat in atingerea controlului metabolic adecvat.**

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

**Tratamentul cu Metreleptină**

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

**II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT**

**II.1 Criterii de includere în tratamentul cu Metrelptină**

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1. **CRITERIILE DE VÂRSTĂ**

* Vârsta cronologică **≥ 2ani** pentru **LD generalizată** congenitală sau dobândită;
* Vârsta cronologică **≥ 12ani** pentru **LD parțială** congenitală sau dobândită;

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Criteriu metabolic obligatoriu**  **(unul din cele de mai jos)** | **Criterii de severitate (unul din ele însoțind criteriul metabolic obligatoriu)** |
| Diabet zaharat ***plus*** minim una din urmatoarele | Cerințe mari de insulină (≥200 U/zi ; ≥2 U/kg/zi) |
| *Sau* HbGlic A1C > de 7,5% sub terapie ADO bine condusă |
| *Sau asociind* Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică  Descrierea imagistică a steatozei hepatice |
| HIPERTRIGLICERIDEMIE ***cu unul din următoarele criterii de severitate*** | TG preprandial >5,65 mmol/l (500 mg/dl) |
| ***Sau*** TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiante administrate corect pentru minim 6 luni |
| ***sau*** istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie |
| ***Sau asociind*** Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică  Descrierea imagistică a steatozei hepatice |
| Sau dupa minim 6 luni de dietoterapie specifica asociata cu efort fizic la copii |
| Hiperinsulinemie (Insulină în condiții de repaus alimentar >30 μU/ml) ***plus*** minim una din urmatoarele | Tg crescute > 200 mg/dl |
| ***Sau asociind*** steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie+citoliză) |

1. **Excluderea altor afecțiuni cu aspecte fenotipice/metabolice similare**

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

**PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU INIŢIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ**

\* Evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

\*\* evaluări nu mai vechi de 1 lună

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

1. Criterii clinice
2. Criterii paraclinice
3. Evaluări imagistice și funcționale

**A. Criterii clinice**

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

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

*A.1.2. Menționarea consumului zilnic de etanol*

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

**A.3. Examen clinic general:**

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

**A.4. Examen genetician clinician**

1. **1. Criterii paraclinice și explorări complementare obligatorii**

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

\* peptid C doar la inițierea terapiei, pentru dg etiologic

**B.2. Criterii paraclinice** în funcție de forma clinica de boala (necesari evaluării afecțiunii, dar neobligatorii la initierea terapiei)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Afecțiune | Motivație | Investigații |
| Diabetul zaharat/alte autoimunopatii | Suspiciunea DZ Tip I  Evaluarea altor autoimunopatii  *(în formele dobândite)*  Evaluarea etiopatogenică în formele dobândite | * anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic; * anticorpi anti cellule insulare; * anticorpii anti-insulină (CN 5430) * anticorpi anti-celule parietale gastrice * anticorpilor anti-transglutaminază IgA * anticorpii anti-peroxidază și anti-tiroglobulină tiroidieni; TSH, freeT4 * anticorpii antisuprarenali și antinucleari   ± Complement C3 si C4  ± prezența factorului nefritic C3 |
|  | Evaluarea complicațiilor DZ | * Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie) * Biopsie renală |
| Afecțiunea hepatică | Dg diferențial cu hepatitele autoimune, *în formele dobândite* | Ac specifici hepatitelor autoimune |
| Afecțiuni digestive | Evaluare risc de pancreatită | Lipaza, amilază serică |
| Afectarea cardiacă | Forme LD cu afectare cardiacă extinsă, cu risc de aritmii maligne/ishcemie miocardică (în general formele asociate cu sindroame progeroide, CGL4, FPLD2 prin mutații LMNA) | * Creatinkinază * Monitorizare HOLTER EKG * Evaluare ischemie cardiacă (ex: teste de efort) |
| Afectarea renală | Evaluarea dimensiunilor renale (forme de LD asociate afectărilor renale) | Ecografie/RMN abdominal |
| Biopsie renală | În funcție de contextul clinic, se pot descrie   * Nefropatie diabetică * Glomeruloscleroză focală segmentară (CGL) * Glomerulonefrita proliferativă mezangială (MPGN) (APL) |
| Afectarea scheletică | Estimarea VO în tulburările pubertare asociate/statură mică | Radiografie mână nondominantă |
| LD cu risc de subluxație atlanto-axoidiană (CGL tip 4) | RMN coloană cervicală |
| Evaluarea chisturilor osoase (CGL tip1 sau 2) | Studiu scheletic (radiografie convențională/ RMN) oase lungi/coloană |
| Afectarea neurologică/micro/macrocefalie | Evaluarea capacității cognitive | Scale adecvate vârstei (IQ); |
| Excluderea altor leziuni malformative | RMN CEREBRAL |
| Excluderea LD dienfecalice din tumori cerebrale mari (eg astrocitom) | RMN CEREBRAL |
| Evaluarea statusului pubertar | Adrenarha precoce | DHEAS, 17 OHP, +/- androstendion  FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL  ecografie pelvis |
|  | Pubertate precoce |
|  | Pubertate întîrziată/hipogonadism primar sau secundar |
| Evaluarea statusului reproducător | Evaluarea SOPC  Evaluarea hipogonadismului | Testosteron total, liber, ecografie utero-ovariană  FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL  Inhibina B, AMH  spermogramă |
| Malignități | NU EXISTA CONSENS DE MONITORIZARE MALIGNITĂȚI |  |
| Limfoame, în special cu celule T | Evaluare **clinică** tegumente, grupe ganglionare | anual |
| **Pentru susținerea dg** | Pentru susținerea dg în forme parțiale  Asociere incertă cu un răspuns mai bun la metreleptină | Dozare leptină serică (ELISA)# |
|  | În special în formele parțiale/progeroide | Determinări genetice moleculare cu identificarea mutatiei##  **Secvențiere genă candidat**  **NGS pentru panel de gene**  **Testare WES** |
|  | Aprecierea obiectivă a cuantumului de țesut adipos  Aprecierea distrubuției țestului adipos | Evaluare DXA###  Evaluare RMN a țestului gras |
|  | In suspiciunea de LD dobândite | Complement C3 si C4  Dozarea Factorului Nefritic C3  factor antinuclear, factor anti ADN dublu catenar |

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

*## absența identificării mutației genice NU exclude etiologia genetică*

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

**II.2 Criterii de excludere (inclusiv contraindicații)**

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

**III. TRATAMENT**

**Opțiuni terapeutice înainte de inițierea terapiei cu metrelptină**

**Dieta pacienților cu lipodistrofie – considerații generale**

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

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

**Schema terapeutică pentru tratamentul cu metreleptin**

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

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

**IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

**Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru monitorizarea tratamentului cu metreleptin**

1. **Clinic - fisa monitorizare registru**
2. **Paraclinic și explorări complementare**

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

1. **Dozele de terapie antidiabetică și/ sau hipolipemiantă**

**Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice**

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

**2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:**

În cursul primului an de terapie este considerat raspuns minim :

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

**V. Criterii pentru întreruperea definitivă a tratamentului**

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

**VI. Prescriptori**

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

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

**ANEXA 1**

**LIPODISTROFII CONGENITALE GENERALIZATE - FORME CLINICO-PATOGENE**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tip** | **CGL tip 1** | **CGL tip 2** | **CGL tip 3** | **CGL tip 4** | **CGL PPARG** |
| **transmitere** | **AR, OMIM #608594** | **AR, OMIM #269700** | **AR, OMIM #612526** | **AR, OMIM**  **#613327** | **AR** |
| **Substrat genetic** | **Mutații *AGPAT2*, 9q34.22,23** | **Mutații *BSCL2*, 11q13** | **Mutații CAV1, 7q31** | **Mutații CAVIN1** | **Mutații PPARG** |
| **Fiziopatologie** | **AGPAT2 = 1-acylglycerol-3-phosphate**  **O-acyltransferaza 2,** care catalizează acilarea acidului lisofosfatidic în acidul fosfatidic, compus intermediar în sinteza triacilgliceridelor și glicerofosfolipidelor | **BSCL2** codifică **seipina,** o proteină cu funcții incomplet cunoscute, dar care intervine în diferențierea adipocitelor și este concomitent exprimată în mai multe țesuturi, inclusiv testicule și creier | **CAV 1** codifică **caveolina 1** - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracellular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor. | **CAVIN1** codifică **cavina 1,** un factor proteic esențial în biogeneza caveolelor | **(PPARγ) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom**  Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină |
| Epidemiologie | Mai frecventă la pacienții de origine africană | Mai frecventă la pacienții de origine europeană, Orientul mijlociu, japoneză |  |  |  |
| Vârsta de debut | Imediat după naștere | Imediat după naștere | La cca 3 luni postpartum | În perioada de sugar |  |
| Țesut adipos facial | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓ |
| Țesut adipos de importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular) | ↔ | ↓↓↓↓ | ↔ | ↔ |  |
| Țesut adipos trunchi | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ |
| Țesut adipos fesier | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ |
| Țesut adipos măduvă osoasă | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Distribuție/anomalii de țesut adipos | Este afectat doar țesutul adipos cu importanță metabolică (intraabdominal, intermuscular, subcutanat, de la nivelul măduvei osoase), nu și cel cu importanță mecanică | Afectare extinsă, severă și precoce comparativ cu tipul I: este afectat țesutul adipos cu importanță metabolică, dar și cel cu importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular) | Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică | Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică | Posibilă conservarea țesutului adipos facial |
| Diabet zaharat | Comun | Comun | Prezent | Comun | Prezent |
| Debutul DZ | Adolescență | 8-10 ani | 8 ani |  | Adolescență |
| insulinemie | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ |
| trigliceride | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑↑ | ↑↑↑ |
| HDL colesterol | ↓↓ sau ↔ | ↓↓ sau ↔ | - |  |  |
| Leptina | ↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ |  |  |
| Acanthosis | Prezentă | Prezentă | Prezentă | Prezentă | Prezentă |
| Afectare osoasă/musculară/articulară | Dezvoltă chisturi osoase la nivelul oaselor lungi membre postpubertar | Mers spastic | Statură mică | Osteopenie, deformări metafizare, rigiditate articulară  Miopatie congenitală cu nivele serice crescute de CK  Instabilitate atlanto-axială |  |
| Afectare cardiacă | NA | cardiomiopatie hipertrofică, risc de deces precoce | NA | Alungire interval QT, risc crescut de aritmii maligne cu moarte subită | per |
| Hipertensiune | rară | rară | Nu este prezentă | ? | ? |
| Afectare GI | NA | NA | Megaesofag congenital  Steatoză hepatică | Stenoză pilorică | Episoade recurente de pancreatită |
| Afectare intelectuală/neurologică | Inteligență normală | Poate asocia dizabilitate intelectuală (de obicei ușoară/moderată)  Sdr de neuron motor superior  Sdr neurodegenerativ progresiv, cu prognostic fatal  Neuropatie motorie distală |  |  |  |
| Alte caracteristici | Aspect acromegaloid | teratozoospernie | Poate asocia falimentul creșterii cu statură mică  Hipocalcemie prin rezistență la vitamina D | Lipodistrofie cu debut tardiv în perioada de sugar  Afectare nefrotică cu deficit de IgA |  |

**ANEXA 2**

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

**CARACTERIZARE CLINICO-PATOGENICĂ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tip** | **FPLD1**  Sdr. Koebberling | **FPLD2**  Sdr. Dunnigan | **FPLD3** | **FPLD4** | **FPLD5** | **FPLD6** | **FPLD7** | **FPLD AKT2 linkată** |
| **Transmitere** | **Gena necunoscută, AD sau poligenic**  **OMIM #608600** | **LMNA, AD sau codominant**  **OMIM #151660** | **PPARG, AD**  **OMIM**  **#604367** | **PLIN1, AD**  **OMIM**  **#170290** | **CIDEC, AR**  **OMIM #615238** | **LIPE, AR**  **OMIM #615980** | **CAV 1, AD**  **OMIM #606721** | **AKT2, AD**  **OMIM -** |
| **Substrat genetic** | **?** | **1q21-22, LMNA –** lamina nucleară tip A | 3p25.2, **PPARG** | **15q26.1 – PLIN1, Peripilina 1** | **3p25.3, CIDEC** | **19q13.2**  **LIPE – Lipaza E, hormon-sensitivă** | **7q31.2**  **CAV1 – caveolina1** | **19q13.2**  AKT2 - protein kinase B |
| **Fiziopatologie** | **?** | Incomplet cunoscută, modificări ale laminei nucleare, cu efect citotoxic | (PPARγ) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom  Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină  Mutațiile PPARG determină inhibiția diferențierii adipocitelor în cursul diviziunii | Principala fosfoproteină din jurul picăturilor lipidice din adipocit, reglează metabolizarea TG din depozite adipoase | CIDEC este necesară pentru formarea picăturilor lipidice uniloculare și pentru depozitarea optimă a îesutului gras | Rol principal în hidroliza esterilor de cholesterol și a acilglicerolului din țesutul adipos | Caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracellular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor | Proteinkinaza B este implicată in transmiterea semnalului insulinei, mediază diferențierea adipocitelor |
| **Epidemiologie** | Mai frecvent la sexul feminin | >500 pacienți  Mai frecvent la descendenții din Europa de nord, fenotip clinic și metabolic mai evident la sex feminin | 20 familii | 4 familii | O singură pacientă | 2 familii | 3 pacienți | O singură familie descrisă |
| **Vărsta de debut** | **Copilărie** | Pubertate, progresiv | Variabilă, predominent adultă | Copilărie/adolescență | **19 ani** | **Debut după 30 ani** |  | **Debut după vârsta de 30 ani** |
| **Țesut adipos facial/regiune cervicală** | ↔ sau **↑↑** | **↑↑↑** | ↔ sau **↑↑** | ↔ sau **↑** | **↑↑↑ +axilar, visceral** | **↑↑** | **↓↓** |  |
| **Țesut adipos trunchi** | **↑↑** | **↓↓** | **↑↑** | ↔ sau **↑** | ↔ | **↔** | **↓↓** |  |
| **Țesut adipos abdomen** | **↑↑** | **↓↓** sau **↑↑** | ↔ sau **↑↑** | ↔ sau **↑** | ↔ | **↑↑** | **↓↓** | **↑↑** |
| **Țesut adipos membre** | **↓↓↓** | **↓↓↓** | ↓↓ (mb inferioare) | ↓↓ (mb inferioare) | ↓↓↓ | ↓↓ (mb inferioare) | **↑↑ (șolduri, coapse)** | ↓↓ (mb inferioare) |
| **Țesut adipos regiune fesieră** | **↓↓** | **↓↓** | **↓↓** | **↓↓** | **↓↓** | ↔ | **↑↑** | **↓↓** |
| **Țesut adipos în regiunea pubiană (semn Dunningan)** |  | **↑↑↑** |  |  |  | **↑↑↑** |  |  |
| **Țesut adipos în alte regiuni** | ↑↑ visceral | ↑↑ submentonier, supraclavicular |  |  | ↑↑ axilar, visceral | ↑↑ axilar, torace dorsal, visceral |  |  |
| Particularități | Caracteristica clinică patognomică = existența unei delimitări clare între țesuturile normale și cele lipoatrofice, concomitent cu raportul crescut pliu cutanat triceps/antebraț și respectiv abdomen/coapsă | Aspect Cushingoid | Similar FPLD2, fără afectarea facială | Lipodistrofie parțială limitată la extremități | Lipodistrofie parțială limitată la extremități, hipertrofie adipoasă viscerală | Lipodostrofie membre inferioare cu hipertrofie adipoasă 1/2 superioară corp | Lipodistrofie parțială limitată la ½ superioară corp, cu acumulare țesut adipos fesier, șolduri, coapse |  |
| Țesut muscular/osteoarticular |  | Creșterea masei musculare | Creșterea masei musculare | Aspect ”musculos” | Creșterea masei musculare | Distrofie musculară cu creșterea creatinkinazei | Micrognație, hipoplazie de mandibulă |  |
| Diabet Zaharat | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↔ |  |
| Debutul DZ | adult |  | Variabil, de la copilărie până la maturitate |  |  | Peste 40 ani |  |  |
| Insulinemie | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ | **↑↑↑** | **↑↑↑** | **↑↑↑** | ↔ sau **↑↑** | **↑↑↑** |
| Trigliceride | **↑↑↑** | **↑↑↑** | **↑↑↑** | **↑↑↑** | **↑↑↑** | **↑↑↑** | ↔ sau **↑↑** | ↑↑ |
| Leptină |  |  |  |  | ↓↓ |  |  |  |
| Afectare cardio-vasculară | **Risc de boli cardiovasculare (BCI)**  HTA | Cardiomiopatie cu debut brusc și progresie rapidă  Risc de moarte subită la vârste tinere  Cardiomiopatie diltatativă | HTA cu debut precoce, instalarea sa ajută la dg diferențial cu FPLD2 | Cardiomiopatie hipertrofică, BCI  HTA |  | NA | Hipotensiune ortostatică simptomatică  Hipertensiune pulmonară |  |
| Steatoză | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |  |  | ↑↑ |
| Afectare tract digestiv | Risc de pancreatită | NU | NU | NU | NU |  | Pancreatită  Creșterea motilității tractului digestiv  Vărsături ciclice |  |
| Afectare intelectuală/neurologică | NU | NU | NU | NU | NU | NU | Sindrom neurodegenerativ  Spasticitate membre inferioare cu debut tardiv, ataxie |  |
| Funcție reproductivă | Nu s-a descries fenotip de SOPC | Risc de SOPC si infertilitate  Risc de avorturi spontane, diabet gestațional | Infertilitate  Amenoree primară/secundară  SOPC | SOPC | Tulburări menstruale | Tulburări menstruale | Absența telarhăi | SOPC |
| **Altele** | Rată metabolică bazală crescută | Sdr nefrotic  Acanthosis, xantoame |  | Microalbuminurie  Glomeruloscleroză focală segmentară |  |  | Cataractă congenitală  Retinopatie pigmentară |  |

**ANEXA 3**

**LIPODOSTROFII ASOCIATE SDR. PROGEROIDE**

**TABEL1 – SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII GENERALIZATE**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tip | FPLD asociata cu displazie mandibulo-acrală | Sdr. Hutchinson-Gilford | Sdr Werner atipic și sdr progeroid atipic | Sdr. MDPL | Sdr. Keppen-Lubinsky | Sdr. Progeroid Néstor-Guillermo | Sdr Progeroid Fontaine | Sdr. Ruijs-Aalfs | Sdr. Cockayne | Sdr. Wiedemann‑Rautenstrauch | Sdr. Penttinen |
| Susbtrat genetic | LMNA, AR  LMNA+ ZMPSTE24 Heterozigot compus  MTX2 | *LMNA*, AD, OMIM #176670 | *LMNA*, AD | Generalizată sau parțială *POLD1*, AD, OMIM #615381 | *KCNJ6*, AD, OMIM #614098 | *BANF1*, AR, OMIM **#**614008 | *SLC25A24*  *OMIM #612289* | *SPRTN*, AR, OMIM #616200 | *ERCC6*, *ERCC8*, AR, OMIM #133540, #216400 | *POLR3A, AR*  OMIM  #264090 | *PDGFRB, AR*  *OMIM #601812* |
| Vârsta de debut | de la naștere, caracter evolutiv- tabloul complet până la vârsta școlară | Falimentul sever al creșterii postnatale din primul an de viață, |  | debut în copilăria tardivă  concomitent cu acumularea țesutului adipos visceral |  |  | Prenatal |  |  | Prenatal | Perioada de sugar |
| Caracteristici generale | Falimentul creșterii postnatale |  |  |  | Întârziere severă de dezvoltare | Retard de creștere | Tulb de dezvoltare globală pre și postnatală, statură mică | Întârziere globală de dezvoltare |  | Deficit sever de creștere pre și postnatal | Creștere normală sau accelerată  Semne de senescență din perioada de sugar |
| Facies | Hipoplazie de mandibulă ( aspect de ”facies de pasăre”)  clavicularăînchiderea tardivă a suturilor  anomalii dentare  alopecie | Macrocefalie relativă la dimensiunile feței, baza și vârful nasului înguste, micrognație, retrognați,buze subțiri | Facies efilat, hipoplazie mandibulă  Par subțire, friabil | Facies subțire, efilat  hipoplazie de mandibula | Microcefalie cu ochi proeminenți, baza nasului îngustă, tendința de a sta cu gura deschisă. Hipertrofie gingivală | suturi craniene largi, păr rar, ochi proeminenți, baza nasului convexă, retrognațuie cu micrognație  (prin osteoliză mandibulară) dinți înghesuiți | păr scalp rar, tegumente ridate, vene proeminente hipertricoză, fontanelă anterioară largă  Craniosinostoză, frunte lată, triunghiulară, hipoplaei de etaj facial mijlociu, baza nasului convexă,micrognatie, microoftalmoe, urechi displazice jos inserate, microdonție cu oligodonție | bose frontale, față tringhiulară, ochi jos amplasați, cataractă, nas bulbos, micrognație, calviție prematură | Microcefalie cu deficit cognitiv, retinopatie pirgmentară, cataractă, | păr rar, proeminențavenelor frunții,  Macrocefalie relativă, fontanela largă, bose frontale , facies triunghiular cu hipoplazie mandibulară, hipertelorism  Fante palpebrale mici, baza nasului lățită,  Cu nări anteversate, urechi jos inserate, gură mica, bărbia rotundă. | anomalii craniene variate (craniosinostoză/ fontanele largi). Păr subțire piele foarte subțire, uscată, translucidă, cu leziuni nodulare cheloide  Retracție tegumentară premaxilară și maxilară, cu aspect de pseudoprognatism  Opacități corneene prin neovascularizație |
| Lipodistrofie | generalizată | generalizată | generalizată | generalizată și progresivă | generalizată/ dispariția îndeosebi a țesutului adipos la nivelul feței | generalizată | generalizată | generalizată usoară, atrofie musculară | generalizată | generalizată | generalizată |
| DZ | ↔ / ↑↑ |  | ↑↑ | ↑ |  | NU | NU |  |  | NU | NU |
| Insulină | ↔ / ↑↑ |  | ↑↑ | ↑↑ |  | NU | NU |  |  | NU | NU |
| Rezistență la insulină | ↔ / ↑↑ |  | ↑↑ | ↑↑ (copilărie) |  | NU | NU |  |  | NU | NU |
| hipertrigliceridemie | ↔/ ↑↑ |  | ↑↑ | ↑↑ |  | NU | NU |  |  | NU | NU |
| Steatoză |  |  | Hepatomegalie, abdomen protruzionat | Hepatomegalie, citoliză hepatică, steatoză hepatică |  |  |  |  |  |  |  |
| Leptină | ↔ sau ușor **↓** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Afectare cardiovasculară |  | Ateroscleroză severă. Afectare ischemică cardiacă sau AVC precoce, la vârste de 6-20 ani (medie 14,5 ani) |  |  |  | Insuficiență tricuspidiană moderat-severă, hipertensiune pulmonară, fără semne de ischemie cardiacă |  |  |  | Afectare cardiacă rară | Fără ateroscleroză |
| Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică | Hipoplazie de calviculă acroosteoliză,contractură a articulațiilor, , dermatopatie restrictivă cu atrofie cutanată pigmentări cutanate | Alopecie  Întârzierea erupției dentare, l pliuri tegumentare, distrofie unghială, coxa valga, contracture articulare progresivedinți înghesuiți, cu erupție întârziată | Degete efilate, tendință la flexie interfalangiană și la flexie a coatelor |  |  | acroosteoliză absența claviculelor, osteoporoză severă, scolioză severă, contracturi articulare, distrogfie unghială, tegumente subțiri, uscate, cu pete maculare brune | hipoplazie unghială și de falange distale | vârstă osoasă întârziată, cifoscolioză toracică, contracturi articulare |  |  | acroosteoliză, contractură progresivă a articulațiilor cifoscolioză  Atrofie musculară,dar fără deficit muscular |
| Afectare neurologică/intelectuală | Inteligență normală | Dezvoltare mentală și motorie normale  Afectarea auzului de tip neurosenzorial |  | Dezvoltare intelectuală normală  Surditate neurosenzorială | dizabilitate intelectuală, hipertonie cu hiperreactivitate | **Dezvoltare cognitivă normală** | Întârziere de achiziție limbaj, întârziere de achiziții motorii prin hipotonie musculară  tulburări de conducere auz |  | surditate neurosenzorială, tulburări de alimentație și de dezvoltare NPI severe, | **Dezvoltare cognitivă normală** |  |
| Alte manifestări | Tipul B asociată cu glomeruloscleroză focală segmentară. |  |  | NU par să asocieze predispoziție crescută pentru neoplazii  Insuficiennță testiculară primară |  |  |  | Carcinom hepatocelular până la finalizarea pubertății |  |  |  |
| Prognostic | Supraviețuire necunoscută, cazuri cu deces la vârstă tânără |  |  | Speranța de viață peste medie |  |  | Deces sub VC 8 luni, supraviețuire maximă = 15 ani |  | deces până la VC 12 ani | Prognostic vital variabil, de la câteva luni la viața adultă, medie 6 ani | Supraviețuire incomplet cunoscută, posibil deces în decada 2 de viață |

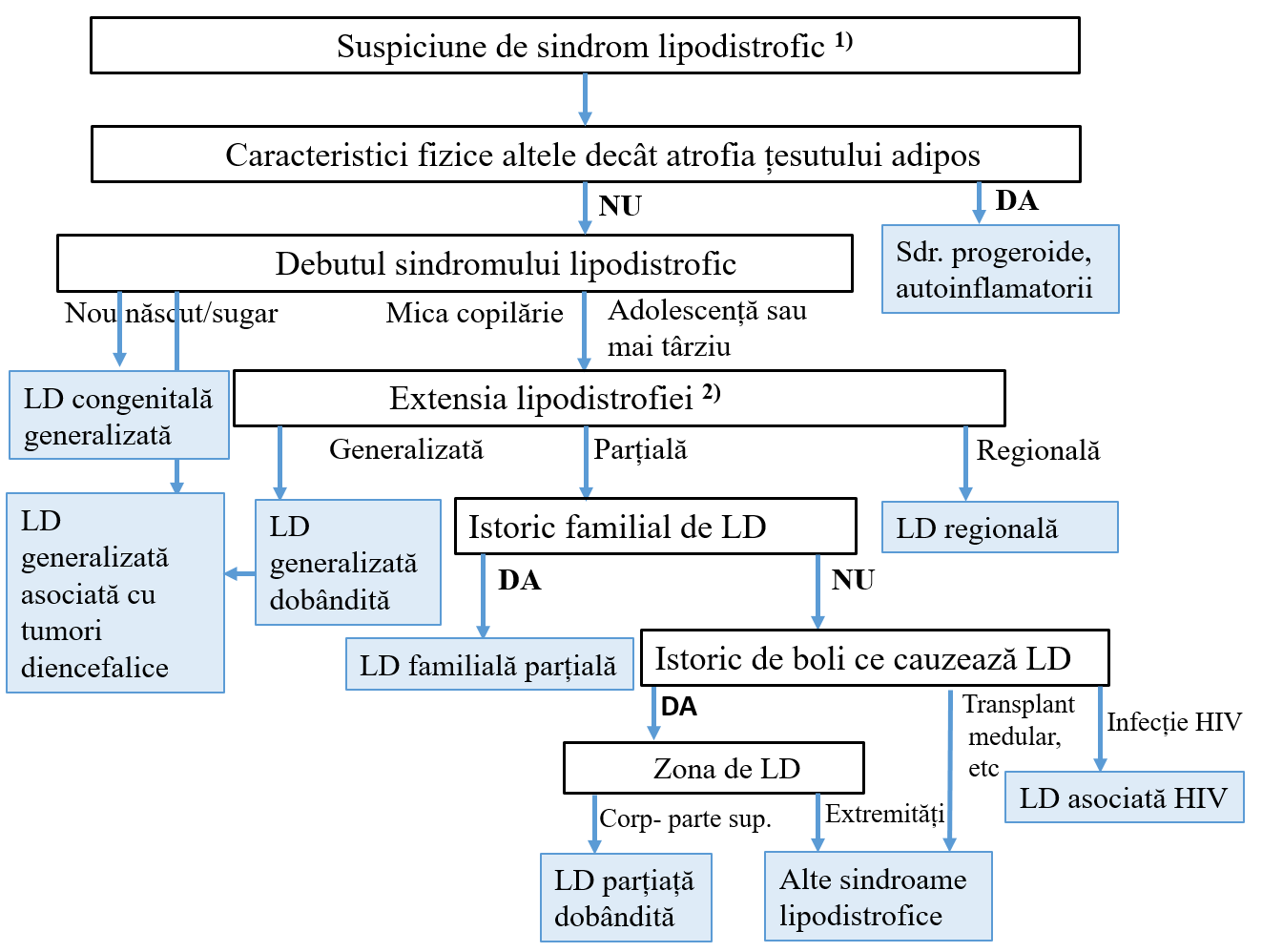
*VC = vârsta cronologică*

**TABEL 2 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII PARȚIALE**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tip** | SHORT syndrome | **Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome–like lipodystrophy** | **Lipodistroife neonatală asociată cu mutație CAV1** | **Werner syndrome** | **Sdr Progeroide cu Cutix laxa** | ***PCYT1A* lipodystrophy (CGL tip 5)** | **Bloom syndrome** | **Warburg‑Cinotti syndrome** |
| Susbtrat genetic | *PIK3R1*, AD, OMIM #269880 | *FBN1*, AD, OMIM #616914  fibrilina | CAV1, AD, OMIM #601047 | *WRN*/*RECQL2*, AR, OMIM #277700 | *AD, ADCL3 OMIM#616603*  *AR tip IIB (ARCL2B)*  *OMIM#612940* | AR  OMIM #123695 | *RECQL3*, AR, OMIM #210900) | DDR2, AD, OMIM#618175 |
| Vârsta de debut | Retard de creștere intrauterină | Debut la naștere | Debut de la naștere | Debut în decada 2 | Prenatal |  |  |  |
| Caracteristici generale | Statură mică, Hiperextensibilitate,  Depresie oculară, anomalie Rieger (disgenezie cameră anterioară ochi), erupție dentară întârziată | Creștere accelerată, | refuzul alimentației falimentul creșterii | Hipostatură relativă la TTG | Restricție de creștere pre și postnatală  Hipotonie | Statură mică | Retard de crestere intrauterină si postnatal | Statură normală |
| Facies | Facies triunghiular, cu frunte proeminentă, ochi înfundați,aripi nazale subțiri, comisuri buzale deprimate, bărbie deprimată, urechi proeminente | facies progeroid, nas cârn proptosis, ochi înfundați, fante palpebrale antimongoloide  Arahnodactilie, hiperextensibilitate, miopie, ectopie cristalin, ectazie durală  boltă palatină ogivală, |  | Cataractă,  Voce subțire, pițigăiată  Între 20 și 30 ani: atrofie tegumentară, calviție | Facies triunghiular cu bose frontale, urechi proeminent jos inserate, piele laxă și subțire, desen venos superficial*,* cataractă sau matitate corneană, hiperlaxitate articulară |  | Facies prelung și îngust  Urechi proeminente, retro și micrognație,aplatizarea oaselor malare  Pot dezolta eritem facial, mâini, antebrațe, exacerbat de expunerea la soare | Fante palpebrale înguste, scăderea acuității vizuale, facies prelung, urechi rotate posterior  Vascularizație corneană crescută cu apariția panus, nas subțier cu hipoplazie de aripi nazale |
| Lipodistrofie | progresivă (față, torace, membre superioare) cu conservarea feselor și a membrelor inferioare. | Lipodistrofie generalizată, de la naștere |  | Lipodistrofie parțială, predominent membre |  |  | Absența țesutului adipos la nivelul feței  Aspect ”emaciat” în copilărie  Obezitate centrală în viața adultă | Lipoatrofie față, mâini și picioare, |
| DZ | ↑↑ (adult tânăr) | Fără afectare metabolică |  | **↑↑** |  | **↑↑↑** | **↑↑** |  |
| Insulină | ↑↑ | Fără afectare metabolică |  |  |  | **↑↑↑** | **↑↑** |  |
| Rezistență la insulină | ↑↑ (copilărie și adolescență) | Fără afectare metabolică |  |  |  |  |  |  |
| hipertrigliceridemie |  | Fără afectare metabolică |  | **↑↑** |  | **↑↑↑** | **↑↑** |  |
| Steatoză |  | Fără afectare metabolică |  |  |  | Steatoză hepatica precoce și severă |  |  |
| Afectare cardiovasculară |  | Dilatare rădăcină aorta PVM  Fără aterocleroză, fără complicații cardiace ischemice | hipertensiune pulmonară, | Ateroscleroză, BCI |  |  |  |  |
| Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică |  | Scolioză/cifoză,  pectus excavatum, tendință la cicatrici,  hipotonie musculară, pete lentiginoase | cutis marmorată | Pierdere masa musculară, osteroporoză |  |  |  | Hipetrpfia generalizată a articulațiilor mâinilor, contracturi și hipertrofii articulare  Anomalii dentare, hiperkeratoză foliculară  fibroze palmare, acroosoteoliză cu pierederea unghiilor/degetelor picioare |
| Afectare neurologică/intelectuală | Afectarea auzului de tip neurosenzorial |  |  | Dezvoltare cognitivă normală | Deficit intelectual moderat  Hipotonie generalizată |  | Dezvoltare cognitivă normală |  |
| Alte manifestări |  | Devoltare pubertară normală |  | Hipogonadism |  |  | Hipotiroidism  La sexul feminin pubertate întârziată și menopauză precoce  La sexul masculine progresie pubertară normal, dar uneori evoluție spre atrofie; criptorhidism  infertilitate masculină în toate cazurile |  |
| Prognostic |  | Durata de supraviețuire necunoscută, unii pot atinge viața adultă |  | Risc de mailgnități  Neoplazii tiroidiene,  melanom meningiom  sarcoame de țesuturi moi  leucemii  neoplazii osoase  deces ̴ 50 ani |  |  | Risc crescut de neoplazii, tipuri ca în populația generală cele mai frecvente – leucemii, limfoame  Supraviețuire maxim 30 ani | Durată de viață medie, câtiva dintre pacienți au depășit 50 ani |

*PVM – prolaps de valvă mitrală*

**ANEXA 4**



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

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

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

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

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

**I. Indicații terapeutice**

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

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

**IV. Tratament**

**LF recidivat sau refractor**

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

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

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

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

***Doze***

*Profilaxie şi premedicaţie*

Mosunetuzumab trebuie administrat pacienţilor după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicaţia recomandată pentru SEC şi reacţiile legate de administrarea în perfuzie.

**Tabelul 1**

**Premedicaţie care trebuie administrată pacienţilor înainte de perfuzia cu** **Mosunetuzumab**

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

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

**Tabelul 2**

**Doza de Mosunetuzumab pentru pacienţii cu limfom folicular recidivat sau refractar**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ziua de tratament** | | **Doza de Lunsumio** | **Viteza de perfuzare** |
| Ciclul 1 | Ziua 1 | 1 mg | Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de  tratament trebuie administrate în decurs de  minimum 4 ore. |
| Ziua 8 | 2 mg |
| Ziua 15 | 60 mg |
| Ciclul 2 | Ziua 1 | 60 mg | Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate,  perfuziile ulterioare cu Lunsumio pot fi administrate pe parcursul a 2 ore. |
| Începând cu  ciclul 3 | Ziua 1 | 30 mg |

*Durata tratamentului*

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

La pacienţii care obţin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienţii cu răspuns parţial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumab după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepţia situaţiei în care pacientul are reacţii toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

*Omiterea sau întârzierea administrării dozelor*

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

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

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

*Modificarea dozei*

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

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

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienţii trebuie evaluaţi şi trataţi pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei şi hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecţia/sepsisul. Este posibil ca reacţiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienţii trebuie trataţi conform recomandărilor din tabelul 3.

**Tabelul 3**

**Gradele de severitate SEC1 şi gestionarea corespunzătoare**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gradul de severitate al** **SEC** | **Gestionarea SEC2** | **Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab** |
| **Gradul 1**  Febră ≥ 38ºC | Dacă SEC apare pe durata perfuziei:   * Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele * Perfuzia trebuie reluată la aceeaşi viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis * Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă   Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:   * Trebuie tratate simptomele   Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei:   * Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă3 şi/sau tocilizumab4, 5 | Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii  Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent |
| **Gradul 2**  Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare şi/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus6 prin canulă nazală sau mască facială fără etanş | Dacă SEC apare pe durata perfuziei:   * Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele * Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis * Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă   Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:   * Trebuie tratate simptomele   Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire după tratarea simptomelor:   * Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă3 şi/sau tocilizumab4, 5 | Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie  Premedicaţia se va optimiza după cum este necesar7  Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gradul de severitate al** **SEC** | **Gestionarea SEC2** | **Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab** |
| **Gradul 3**  Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut8 prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi | Dacă SEC apare pe durata perfuziei:   * Trebuie întreruptă perfuzia administrată   curent   * Trebuie tratate simptomele * Trebuie administrate dexametazonă3 şi   tocilizumab4, 5  Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:   * Trebuie tratate simptomele * Trebuie administrate dexametazonă3 şi   tocilizumab4, 5  Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab:   * Trebuie administrate tipuri alternative de   imunosupresoare9 şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică | Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie  Pacienţii trebuie spitalizaţi pentru administrarea perfuziei următoare  Premedicaţia trebuie  optimizată după cum este necesar7  Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%. |
| **Gradul 4**  Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepţia vasopresinei) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubaţie şi ventilaţie mecanică) | Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei:   * Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab * Trebuie tratate simptomele * Trebuie administrate dexametazonă3 şi tocilizumab4, 5   Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab:   * Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare9 şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică | |

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

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

până la ameliorarea clinică

4 În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăşi

800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

5 Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor şi simptomelor de SEC, se

poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Mosunetuzumab, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depăşească 3 doze

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

7 Pentru informaţii suplimentare, consultaţi Tabelul 1

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

9 Riegler L et al. (2019)

**V. Întreruperea tratamentului**

* Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
* Reacţii toxice inacceptabile;
* Decizia pacientului.

**VI. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

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

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

1. **Indicaţii:**

Reducerea duratei neutropeniei şi a apariţiei neutropeniei febrile la pacienţi adulți, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste trataţi cu chimioterapie citotoxică pentru afecţiuni maligne (cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice).

1. **Criterii de includere:**

**1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:**

* Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile ≥ 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
* În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)
* Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
* Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile > 10% dar < 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienţii prezintă alţi factori de risc asociaţi
* În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile < 10% profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

**2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:**

* Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie
* Număr absolut de neutrofile < 0,5 X 109/l sau < 1,0 X 109/l care se estimează că va scădea sub 0,5 X 109/l în interval de 48 ore, însoţit de febră sau semne clinice de sepsis
* Infecţii cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie şi/sau febră
* Toleranţa dificilă la tratament adjuvant care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

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

1. **Criterii de excludere de la tratament:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
* Leucemie mieloidă cronică
* Leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
* Sindroame mielodisplazice

1. **Tratament:**

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

Aceasta doza este administrata la pacientii adulti, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea de 45 kg și peste.

La pacientii adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea sub 45 kg , doza se stabileste in functie de greutatea corporala.

Prima administrare trebuie efectuata sub supraveghere medicala directa.

1. **Monitorizarea tratamentului:**

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

1. **Criterii de întrerupere a tratamentului:**

* Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febră şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
* Reacţii de hipersensibilitate

1. **Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

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

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

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

## Introducere

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

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

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

**Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului**5

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

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

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

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

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

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

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

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

**I. Indicația terapeutică**

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

**II. Criterii de eligibilitate pentru tratament**

**1. Criterii de includere**

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

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

A diagram of a diagram

Description automatically generated with medium confidence

**Figura 1. Algoritmul de diagnostic și mangement al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică**. Algoritm adaptat după *Brocklebank et al*3și *Goodship et al*. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxin E.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

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

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

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

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

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

## 

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

**2. Criterii de excludere:**

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

**III. Tratament**

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

## Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare

#### Mecanism de acțiune

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal de tip IgG2/4K care se leagă specific de componenta C5 a cascadei complementului, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) și C5b (subunitatea inițiatoare a complexului de atac membranar) și previne formarea complexului de atac membranar (C5b-9). Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și pentru clearance-ul complexelor imune.

#### Compoziția cantitativă și calitativă

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

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

**Forma farmaceutică**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

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

**Doze și modalitate de administrare**

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

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

1. ***Pacienți care nu au primit anterior tratament cu eculizumab***

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

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

1. ***Pacienți care necesită conversia de pe eculizumab pe ravulizumab***

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Interval greutate corporală (kg) | Doză de încărcare  (mg) | Doză de menținere  (mg)\* | Interval administrare doze menținere (săptămâni) |
| ≥ 40 până la < 60 | 2400 | 3000 | 8 |
| ≥ 60 până la < 100 | 2700 | 3300 | 8 |
| ≥ 100 | 3000 | 3600 | 8 |
| \*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare, iar ulterior următorele doze la interval de 8 săptămâni | | | |

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Interval greutate corporală (kg) | Doză de încărcare  (mg) | Doză de menținere  (mg)\* | Interval administrare doze menținere (săptămâni) |
| ≥ 10 până la < 20 | 600 | 600 | 4 |
| ≥ 20 până la < 30 | 900 | 2100 | 8 |
| ≥ 30 pană la <40kg | 1200 | 2700 | 8 |
| \*Prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza încărcare, iar ulterior următorele doze la interval de 8 săptămâni | | | |

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

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

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

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

#### Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

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

**Tabel 6. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală**

|  |  |
| --- | --- |
| **Riscul de recădere** | **Strategia de prevenție** |
| Risc crescut (50-100%) (**Tabel 1 și 2, Figura 2**)   * Istoric de recădere precoce * Prezența unei mutații patogenice * Prezența unei mutații de tip “*gain-of-function*” | * Profilaxia cu ravulizumab este indicată * Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal |
| Risc moderat   * Pacienți fără mutație identificată * Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă * Prezența unei mutații izolate a factorului I * Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H | * Profilaxia cu ravulizumab este indicată |
| Risc scăzut   * Mutație izolată a MCP * Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare | * Fără profilaxie |

**IV. Contraindicații**

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

**V. Atenționări și precauții speciale pentru monitorizare**

**Măsuri adjuvante**

## Vaccinare anti-meningogocică și antibioprofilaxie

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

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

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

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

## VI. Monitorizarea tratamentului

**Tabel 7. Monitorizare**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitatea, recomandări** |
| **Generală** | Date demografice | Inițial |
| Examen clinic complet | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |
| Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase | Permanent la domiciliu |
| Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică | Permanent |
| **Renală** | Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare) | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |
| Proteinurie/24 ore, hematurie |
| Tensiune arterială |
| Diureza |
| **Hematologică** | Trombocite | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |
| Hemoglobină |
| Lactat dehidrogenaza |
| Haptoglobina serică |
| Procentul de reticulocite |
| Prezența/absența schizocitelor pe frotiul sangvin periferic |
| **Afectare extrarenală** | Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat | Permanent |
| **Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)** | C3 și C4 seric | Inițial |
| Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP | Inițial |
| Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50 | Inițial |
| Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I | Inițial |
| Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9) | Inițial |
| Teste genetice | Inițial |
| **Monitorizarea eficacității terapiei cu ravulizumab** | CH50 (țintă: <10%) | Inițial, lunar |
| AP50 (țintă: <10%) | Inițial, lunar |
|  | Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului) | În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare) |
|  | Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schizocite) | Inițial, lunar |

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

## Indicații de întrerupere a tratamentului

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

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

**Reacții adverse ale tratamentului cu Ravulizumab**

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

**Tabelul 8. Reacții adverse asociate administrării de ravulizumab**

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

## VIII. Prescriptori

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

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

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

**I. Indicații**

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

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

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere**

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

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

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

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

* Anemie hemolitica semnificativă cu sau fara dependență sau istoric de transfuzii
* Tromboză venoasă sau arterială
* Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
* Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
* Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee.

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

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

**2. Criterii de excludere/contraindicatii :**

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

**III. Tratament**

Obiectivele tratamentului

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

La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

**Doze si Mod de administrare.**

**Doze**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabelul 2**: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Interval de greutate corporală (kg)a** | **Doza de ravulizumab cea mai recenta (mg)** | **Doza suplimentara (mg) in urma fiecarei interventii SP sau PF** | **Doza suplimentara (mg) in urma completarii unui ciclu de Ig i.v.** |
| ≥ 40 până la < 60 | 2400 | 1200 | 600 |
| 3000 | 1500 |
| ≥ 60 până la < 100 | 2700 | 1500 | 600 |
| 3300 | 1800 |
| ≥ 100 | 3000 | 1500 | 600 |
| 3600 | 1800 |
| Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab | | În decurs de 4 ore după fiecare intervenție de SP sau PF | În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig .i.v. |

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

**Mod de administrare.**

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

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

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

a Greutatea corporală la momentul tratamentului

b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

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

**IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală

Insuficiență hepatică

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

Infecție meningococică gravă

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

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

Imunizare

Înaintea începerii tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienții să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.

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

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

Alte infecții sistemice

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

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

Femeile aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

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

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

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

Alăptarea

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

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

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

Fertilitatea

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

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

Se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Ravulizumab. Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). În cazul unei doze omise, reluați programul regulat cât mai curând posibil. Programul de dozare poate varia ocazional cu ± 7 zile față de ziua programată pentru infuzie (cu excepția primei doze de întreținere a Ravulizumab), dar doza ulterioară ar trebui administrată conform programului original.

Inainte de initierea tratamentului necesita screening viral pt VHB, VHC, HIV

Inainte de fiecare administrare a tratamentului este necesara evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serica, Test Coombs direct si indirect, functia hepatica, functia renala , bilirubina Totala si bilirubina indirecta.

**VI. Indicații de întrerupere a tratamentului**

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

* Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
* Reacţii adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
* Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
* Decizia medicului curant, impreuna cu pacientul, de a opri terapia
* Decizia unilaterala a pacientului de a opri terapia
* Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atentionari legate de intreruperea tratamentului:

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

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie si pediatrie.”

**Anexa nr. 1**

**CONSIMTAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (RAVULIZUMAB)**

**INTRODUCERE**

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

**CE ESTE RAVULIZUMAB?**

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

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

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

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

**Intrebari frecvente**

**Care sunt datele de siguranta referitoare la Ravulizuamb?**

**INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE**

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

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

Inainte de a incepe tratamentul cu Ravulizumab trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic . In unele cazuri poate fi necesar tratratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei cu Neisseria meningitides, pana cand vaccinul va avea timp sa își faca efectul.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Cum incep terapia cu Ravulizumab?**

Ravulizumab trebuie prescris de catre un medic.

Veti primi un pachet de inceput care contine:

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

**Cum se administreaza Ravulizumab ?**

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

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

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

**Care sunt dozele de Ravulizumab folosite?**

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

**Cat timp trebuie sa iau Ravulizuamb?**

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

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

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

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

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

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

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

Aceastea pot fi:

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

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

Riscurile infectioase

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

Reactii alergice

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

Alte medicatii

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

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

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

Sarcina

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

Alaptarea

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

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

Persoanele varstnice

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

**Efecte adverse**

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

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

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

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

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

Nume și prenume pacient …………..………………………… ...................... Data …………………

Semnatură pacient …………..…………………………

Nume și prenume medic …..………..…………………………. ..................... Data ….……………

Semnatură medic …..………..…………………………”

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

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

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

**I. Indicaţii terapeutice**

Ranibizumab este indicat la adulţi pentru:

• Tratamentul afectării acuităţii vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)

* Tratamentul neovascularizaţiei (forma umedă) din cadrul degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV)

**II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

**1. Criterii de includere**

* Pacienţi adulţi cu afectarea acuităţii vizuale determinate de edemul macular diabetic
* Pacienţi adulti cu afectarea acuităţii vizuale determinate de neovascularizaţia maculară din DMLV

**2. Criterii de excludere**

* Pacienţi cu hipersensibilitate la unul din componenţii medicamentului.
* Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

**III. Tratament**

**1. Doze**

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

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

**2. Mod de administrare**

Flacon de unică folosinţă, exclusiv pentru administrare intravitreană.

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

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

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

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

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

**3. Perioada de tratament**

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

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

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

Dacă pacienţii sunt trataţi conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obţinută acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluţie a bolii sau acuitatea vizuală este afectată.

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

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

Dacă reapare evoluţia bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecinţă.

Ranibizumab şi fotocoagularea cu laser în cazul EMD

Există o oarecare experienţă privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser. Atunci când se administrează în aceeaşi zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puţin 30 minute după fotocoaguarea cu laser. Ranibizumab poate fi administrat si pacienţilor cărora li

s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

**4. Ajustare doze**

* Vârstnici
* Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experienţă limitată la pacienţii cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.
* Insuficienţă renală
* Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.
* Insuficienţă hepatică
* Ranibizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauţii speciale la această grupă de pacienţi.

**IV. Contraindicaţii**

* Pacienţii cu infecţii oculare sau perioculare active sau suspectate.
* Pacienţii cu inflamaţii intraoculare active severe.

**V. Reacţii adverse**

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

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

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

Reacţii aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamaţii intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană şi cataractă traumatică iatrogenă. Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică. Suplimentar, pacienţii trebuie monitorizaţi în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariţiei unei infecţii. Pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menţionate mai sus.

Creşteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creşteri susţinute ale PIO. Atât presiunea intraoculară, cât şi perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate şi menţinute la valori corespunzătoare. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele acestor reacţii adverse posibile şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzaţie accentuată de disconfort, agravare a înroşirii ochilor, vedere înceţoşată sau reducerea acuităţii vizuale, intensificare a senzaţiei de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Tratament bilateral

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

Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potenţial de imunogenitate. pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze creşterea severităţii oricărei inflamaţii intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

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

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

Fertilitatea

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

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

Pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranţa tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauţie în cazul tratamentului acestor pacienţi.

**VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

Monitorizarea evoluţiei bolii după tratament şi evaluarea eficacităţii acestuia include examinarea clinică, testarea funcţională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecţie.

**VIII. Întreruperea tratamentului**

Situaţiile de întrerupere definitivă sunt :

* refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
* parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuităţii vizuale şi identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidenţe include creşterea progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiofluorografie, înrăutăţirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizaţiei coroidiene sau alte evidenţe care demonstrează progresia bolii ( hemoragii noi semnificative sau exudate) în ciuda tratamentului optim la 3 vizite consecutive;
* hipersensibilitate stabilită sau suspicionată la unul din componentele medicamentului;
* scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat la mai puţin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuibile DMLV, în absenţa altei patologii;
* scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuităţii vizuale obţinută de la vizita baseline , indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

**Situaţiile de întrerupere temporară includ:**

**1. Inactivarea bolii**

Boala se consideră inactivă când:

* fluid persistent în absenţa leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidenţe care să sugereze lipsa de creştere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
* lipsa de înrăutăţire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizaţiei coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
* lipsa creşterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;
* lipsa deteriorării vederii atribuită activităţii neovascularizaţiei coroidiene.

**2. Prezenţa efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:**

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

**IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea de oftalmologie.”

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

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

Boala ochiului uscat (DED) sau keratoconjunctivita sicca este una dintre cele mai frecvente patotogii care afecteaza pacientii din intreaga lume. Anomaliile filmului lacrimal se caracterizează prin compoziţia sa anormală sau deficientă. Ochiul uscat a fost definit de International Dry Eye Workshop (DEWS) ca o boală multifactorială a lacrimilor şi a suprafeţei oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale şi instabilitate a filmului lacrimal, cu potenţiale leziuni ale suprafeţei oculare. Este însoţită de osmolaritatea crescută a filmului lacrimal şi inflamaţia suprafeţei oculare.

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

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

In forma sa severă, sindromul de ochi uscat este caracterizat de un nivel mai crescut al osmolarităţii, precum şi al inflamaţiei, iar aceste mecanisme duc la deteriorarea tisulară, cu potenţiale urmări debilitante (eroziuni punctate corneene severe, keratita filamentoasă, ulceraţii corneene).

**I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)**

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

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

**III. Tratament**

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

**Doze:**

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

**Mod de administrare**: Oftalmică.

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

Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu utilizeze mai mult de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afectaţi).

Precauţii care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului:

* Pacienţii trebuie instruiţi să îşi spele mai întâi mâinile.
* Înainte de administrare, recipientul unidoză trebuie agitat uşor.
* Recipentul unidoză este pentru o singură administrare. Fiecare recipient unidoză este suficient pentru tratarea ambilor ochi.

Orice cantitate de emulsie rămasă neutilizată trebuie aruncată imediat.

Pacienţii trebuie instruiţi să efectueze ocluzie nazo-lacrimală şi să închidă pleoapele timp de 2 minute după instilare, pentru a reduce absorbţia la nivel sistemic. Acest lucru poate duce la scăderea reacţiilor adverse sistemice şi la creşterea activităţii locale.

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

**IV. Reacţii adverse**

**Oculare**

Foarte frecvente:

* iritaţie oculară;
* durere oculară.

Frecvente:

* eritem şi edem palpebral;
* creşterea secreţiei lacrimale;
* hiperemie oculară;
* vedere înceţoşată;
* edem palpebral;
* hiperemie conjunctivală
* iritaţie la locul de instilare;
* eritem la locul de instilare;

Mai puţin frecvente:

* edem conjunctival;
* tulburări lacrimale;
* secreţie oculară;
* prurit ocular;
* iritaţie conjunctivală;
* conjunctivita;
* senzaţie de corp străin în ochi;
* depuneri în ochi;
* cheratita;
* blefarita;
* decompensare corneană;
* şalazion;
* infiltrate corneene;
* cicatrice corneană;
* prurit al pleoapei;
* iridociclita.

**Generale**

* infecţii generalizate

**V. Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienţii din compoziţia medicamentului
* Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Herpes ocular

Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienti cu antecedente de herpes ocular şi, de aceea, trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi.

Lentile de contact

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

Glaucom

Experienţa cu Ciclosporinum în tratamentul pacienţilor cu glaucom este limitată. La acești pacienţi este necesară prudenţa, în special în cazul administrării concomitente a Ciclosporinum cu beta-blocante, despre care se cunoaşte că reduc secreţia lacrimală.

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care afectează sistemul imunitar, incluzând ciclosporina, pot influenţa mecanismele de apărare ale gazdei impotriva infecţiilor şi patologiilor maligne.  Administrarea concomitentă de Ciclosporinum şi picături oftalmice care conţin corticosteroizi ar putea potenţa efectele acestuia asupra sistemului imunitar.

Preparatul comercial conţine clorura de cetalconiu ca excipient, care poate determina iritaţie la nivelul ochiului.

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepţia la femei

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

Sarcina

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

Ciclosporinum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potenţiale pentru mamă depăşesc riscurile potenţiale pentru făt.

Alăptarea

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

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ciclosporinum are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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

Pacienţi vârstnici:

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

Pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică:

Efectul Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Totuşi, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienţi.

**VI. Monitorizarea tratamentului.Criterii de evaluare a eficienţei tratamentului**

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

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

In cazul apariţiei efectelor adverse, tratamentul va fi întrerupt.

**VIII. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.”

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

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

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

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

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienţii cu BCR dializaţi sunt disponibile:

* Sărurile de calciu (combinate sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilităţii şi preţului scăzut, dar utilizarea lor creşte riscul de hipercalcemie, de boală osoasă adinamică şi de favorizare a calcificărilor vasculare;
* Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă şi medulară;
* Sevelamer-ul (chelator aş fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacţii adverse digestive şi necesită un număr mare de tablete zilnic;
* Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

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

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) şi design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluşi 1059 adulţi trataţi prin hemodializă şi dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic şi 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variaţia fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienţi dializaţi. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderenţa la tratament a fost mai bună7. În extensia acestui studiu, desfăşurată după un design similar pentru o perioadă suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulţi dializaţi care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic şi 260 cu sevelamer). A fost constatată menţinerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament şi nu au fost înregistrate reacţii adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranţă şi tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat şi de un studiu observaţional prospectiv multicentric (date din „viaţa reală”) la a 1365 bolnavi dializaţi monitorizaţi timp de 36 luni.

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

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

* persistentă sub tratament cu alt tip de chelatori ai fosfaţilor

*SAU*

* asociată cu contraindicaţii pentru administrarea sărurilor de calciu.

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

**II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT**

1. ***Criterii de includere în tratament***

Pacienţi adulţi cu BCR stadiul 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

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

2. ***Criterii de excludere***

* Hipofosfatemie -sub 2,5mg/dL (0,81mmol/L);
* Semne de supraîncărcare cu fier (feritina serică >800ng/mL).

**III. TRATAMENT**

**Doza de iniţiere:**

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

**Mod de administrare:**

Pe cale orală, în timpul meselor, cu doza zilnică împărţită între mesele zilei, adaptat conţinutului în fosfaţi al alimentelor de la masa respectivă.

Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghiţite întregi.

Medicamentele cunoscute a interacţiona cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră faţă de priza de oxihidroxid sucroferic.

**Perioada de administrare:**

Nelimitată.

Tratamentul va fi oprit dacă apar reacţii adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (feritină serică persistent peste 800ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dac[ pacientul ]ntrune;te din nou criteriile de includere..

**Ajustarea dozei:**

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

* ≥5,6mg/dL (>1,8mmol/L) – doza zilnică va fi crescută cu 500mg fier (1cp);
* între 3,5-5,5mg/dL (1,13-1,78mmol/L) – va fi menţinută aceeaşi doză;
* <3,5mg/dL (<1,13mmol/L) – doza zilnică va fi scăzută cu 500mg fier (1cp).

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

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

**IV. CONTRAINDICAȚII**

* Hemocromatoză şi orice situaţie de supraîncărcare cu fier (feritină serică peste 800ng/mL);
* Alergie la fier sau excipienţi (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
* Anomalii ereditare asociate cu intoleranţa la fructoză, malabsorbţia glucozei-galactozei sau deficienţa de sucrază-izomaltoză.

**V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE**

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conţine 700mg amidon (din cartofi şi porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidraţi. Pacienţii cu diabet zaharat trebuie să ţină cont de acest aport de zaharuri.

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

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI**

Anamneza şi examenul clinic al bolnavului, la fiecare şedinţă de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariţie a tulburărilor gastro-intestinale şi a altor reacţii adverse.

Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral şi osos la bolnavii dializaţi în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvenţă:

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

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

**VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

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

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

* tulburările gastro-intestinale:
* frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greaţă, vărsaturi, constipaţie, dureri abdominale, flatulenţă, dispepsie;
* mai puţin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
* decolorarea danturii şi a limbii;
* prurit, erupţii cutanate;
* cefalee, fatigabilitate, dispnee.

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

**VIII. PRESCRIPTORI**

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11 cod (L04AA26): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM\*\***1 **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

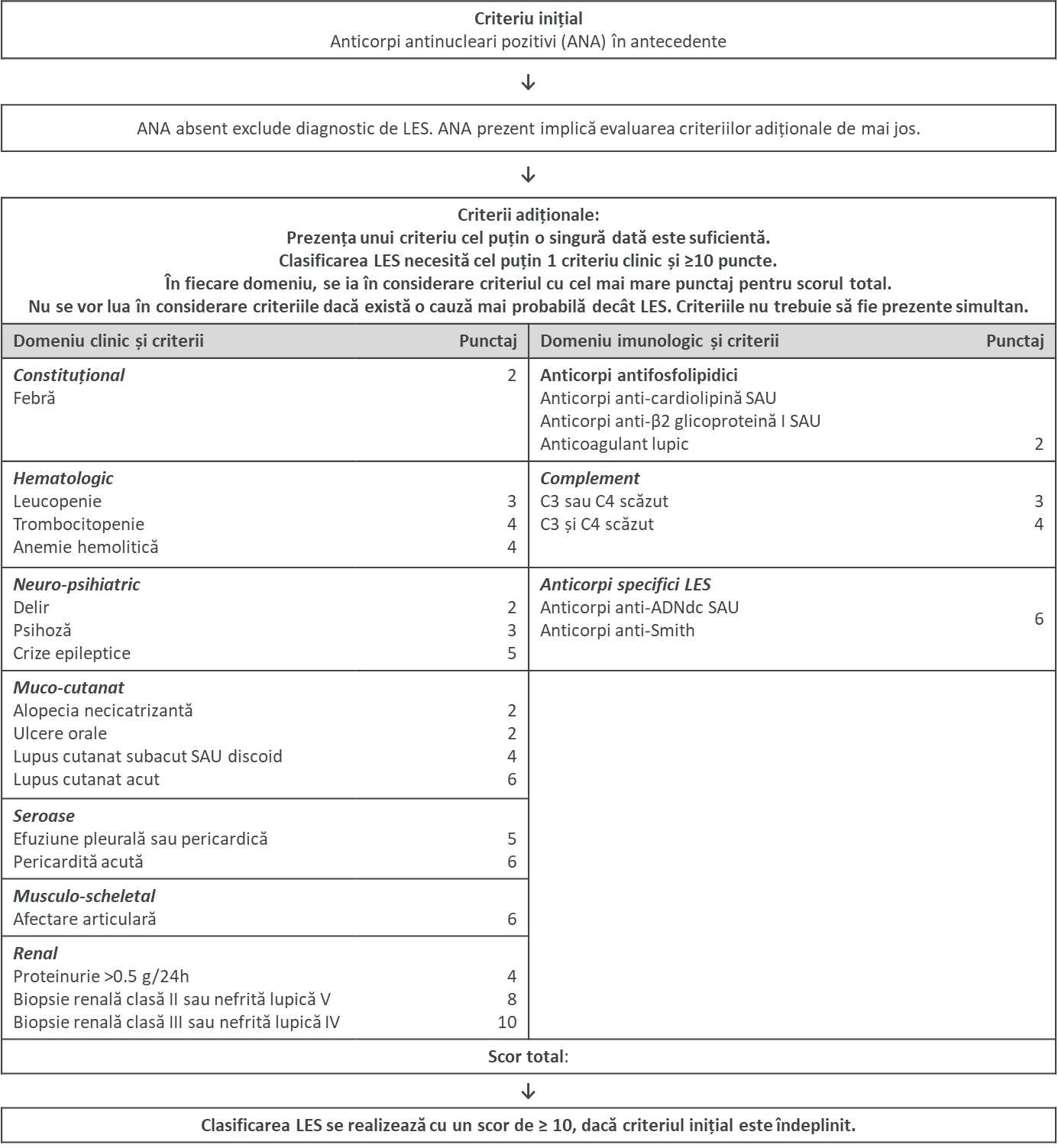
**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM\*\*1,** **ANIFROLUMABUM\*\*1**

**I. INTRODUCERE**

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

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

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Criteriu** | **Definiție** |
| Anticorpi antinucleari (ANA) | Pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului |
| Febră | >38,3° Celsius |
| Leucopenie | <4 000/mm³ |
| Trombocitopenie | <100 000/mm³ |
| Anemie hemolitică | Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut și test Coombs pozitiv (antiglobulină directă) |
| Delir | Caracterizat prin (1) modificarea conștienței sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, și (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la <2 zile, și (3) fluctuația simptomelor pe parcursul zilei, și (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziției, sau a afectului (de exemplu neliniște, inversarea ciclului somn/ veghe) |
| Psihoză | Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale și/ sau halucinații fără conștientizare și (2) absența delirului |
| Criză epileptică | Convulsii primare generalizate sau convulsii parțiale/ focale |
| Alopecia necicatrizantă | Observată de un medic\* |
| Ulcere orale | Observate de un medic\* |
| Lupus cutanat subacut SAU discoid | Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic\*: erupție cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită.  Lupus eritematos discoid observat de un medic\*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului.  Modificările sunt prezente la biopsie.  Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică.  Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea membranei bazale. |
| Lupus cutanat acut | Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic\*.  Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice.  Lupus cutanat acut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut. |
| Efuziune pleurală sau pericardică | Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele |
| Pericardită acută | Cel puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN). |
| Afectare articulară | Oricare dintre (1) sinovită a cel puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) artralgii în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute. |
| Proteinurie >0,5g/ 24h | Proteinurie >0,5g/ 24h sau raport proteine/creatinină în urină. |
| Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003 | Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hipercelularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică.  Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica și prin imunofluorescență sau microscopie electronică. |
| Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003 | Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează <50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială.  Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect ‘anse de sârmă’, dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă. |

# \*Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

**II. MANAGEMENTUL LES**

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

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

II.1.1. *Măsuri generale*:

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

II.1.2. *Terapie farmacologică*

a) *Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES*:

* **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral, în formele ușoare și moderate, în doză zilnică ≤ 20 mg, cu reducere graduală. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4-6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil. În acest caz, doza zilnică maximă recomandată de întreținere este de ≤ 5 mg/ zi. Administrarea pe termen lung implică riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.
* **imunomodulatoarele**:
* **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200-400 mg/zi (5-7 mg/kg corp) oral. Pentru pacientii pediatrici cu LES doza nu va depăși 5mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6-12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranța digestivă ș.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).
* **dapsona (**utilizată doar la adulți**)**  în doză de 100-200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.
* **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.
* **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500-1000 mg) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depasi dozele recomandate la adulti). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH („National Institute of Health”), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m2 suprafață corporală, in cazurile de LES pediatric se incepe cu 500 mg/m2 suprafață corporală, cu posibila crestere functie de toleranta), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută (vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului „Euro-Lupus Nephritis Trial” cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiți să se hidrateze corespunzător (1500-2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH („gonadotropin-releasing hormone”). O relație pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiurectic).
* **azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosfamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.
* **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.
* **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depași dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
* **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10-20 mg/săptămână sau in cazurile de LES pediatric 10-15mg/m2/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
* **leflunomida** (utilizata doar la adulți) în doza uzuală de 10-20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
* **tratamentul simptomatic**:
* **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2-selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstițială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
* în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) *Terapii medicamentoase biologice în LES*

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

II.2. **Evaluarea activității bolii**

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Figura** 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) | | | | | | |
|  | | | | | | |
| La această evaluare, activitatea LES este: | | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| 0 |  | 1 |  | 2 |  | 3 |
| absentă |  | ușoară |  | moderată |  | severă |
| *Instrucțiuni*: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4. | | | | | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel** 3. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES | | |
|  | *definiție* | *scor* |
| crize epileptice | debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecții, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare. | 8 |
| psihoză | afectarea capacității de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut sărăcit al gândirii, gândire marcat ilogică, comportament bizar, catatonic sau dezorganizat. Se exclud uremia și medicamentele. | 8 |
| sindrom organic cerebral | funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei și a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conștiență cu reducerea capacității de concentrare și incapacitatea de susținere a atenției la mediu, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburare a percepției, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolență diurnă, creșterea sau descreșterea activității psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecții și medicamentele. | 8 |
| afectare vizuală | modificări oculare și retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, medicamentele și infecțiile. | 8 |
| afectarea nervilor cranieni | neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii. | 8 |
| cefalee lupică | cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee. | 8 |
| cerebrovascular | accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza și hipertensiunea arterială. | 8 |
| vasculită | ulcerație, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială „în așchie” SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă. | 8 |
| artrită | cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție sau lichid articular). | 4 |
| miozită | durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară. | 4 |
| cilindri urinari | cilindri hematici, granulari sau eritrocitari. | 4 |
| hematurie | > 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecțiile, alte cauze. | 4 |
| proteinurie | > 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creștere recentă cu 0,5/24 de ore. | 4 |
| piurie | > 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția. | 4 |
| rash | rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent. | 2 |
| alopecie | cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză. | 2 |
| ulcere mucoase | ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente | 2 |
| pleurezie | durere toracică pleuritică clasică și severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală. | 2 |
| pericardită | durere pericardică clasică și severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică. | 2 |
| complement scăzut | scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului | 2 |
| creșterea legării ADN | >25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA | 2 |
| febră | > 38° C în absența infecției. | 1 |
| trombocitopenie | < 100000/mm3 | 1 |
| leucopenie | < 3000/mm3 în absența unor cauze medicamentoase. | 1 |

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel** 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES | |
| **Puseu de boală ușor sau moderat** | **Puseu de boală sever** |
| = creșterea SLEDAI cu > 3 puncte | creșterea SLEDAI cu > 12 puncte |
| apariție nouă sau agravare:  lupus cutanat (discoid, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos);  ulcere nazo-faringiene;  pleurită;  pericardită;  artrită;  febră în cadrul bolii. | apariție nouă sau agravare:  neuro-lupus;  vasculită;  nefrită;  miozită;  trombocite < 60000/mm3;  anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL;  manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison. |
| creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison | tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison |
| adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză | adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES |
| creșterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5 | creșterea PGA cu > 2,5 |

II.3. **Tratamentul biologic cu belimumab și anifrolumab**

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

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

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 si 18 ani pentru pacienți pediatrici(doar Belimumab se poate administra la pacienții pediatrici)

2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare EULAR/ ACR 2019;

3. LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI ≥ 6, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicația de belimumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajusteaza corespunzator):

* hidroxiclorochină 200-400 mg/zi (nu este acceptată utilizarea doar a hidroxiclorochinei înainte de indicația de belimumab sau anifrolumab);
* azatioprină 1-2,5 mg/kg corp/zi;
* micofenolat mofetil 1-3 g/zi;
* ciclosporină A 2,5-5 mg/kg corp/zi;
* metotrexat 15-20 mg/săptămână;
* leflunomidă 10-20 mg/ zi;
* ciclofosfamidă puls-terapie (0,5-1 g/puls) sau oral (1-2 mg/kg corp/zi).

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

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

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

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

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

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

1. **Anticorpi anti-BlyS: Belimumab**

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

1. **Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

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

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

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

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

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

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

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

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

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab sau anifrolumab.

II.3.5. **Administrarea tratamentului biologic**

1. **Anticorpi anti-BLyS: Belimumab**

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

1. **Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

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

II.3.6. **Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab**

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

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

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

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

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

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1Ω ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ – AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1Ω ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB\*\*1Ω, UPADACITINIB\*\*1, APREMILASTUM\*\*1Ω**

**I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil**

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

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

* 1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
  2. dactilită;
  3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);
  4. absenţa factorului reumatoid;
  5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

* sacroiliita;
* spondilita;
* entezita ahiliană.

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

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

**II. Tratamentul artritei psoriazice**

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

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

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

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

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

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

**Evaluarea activităţii bolii**

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

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

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP.

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:

* remisiune: DAPSA ≤ 4;
* activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA ≤ 14;
* activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA ≤ 28;
* activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

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

* scăderea (reducerea) cu cel putin 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
* scăderea (reducerea) cu mai putin de 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine ~~nici~~ o îmbunătăţire de cel putin 50% în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

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

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

* numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;
* numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;
* evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
* evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
* VSH si/sau PCR cantitativ.
* BASDAI si/sau ASDAS, dupa caz, in formele cu AP predominant axiala.

**Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum),** **blocanti de** **IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilastum)**

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

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;

2. Pacienţi cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA>14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin unul dintre urmatorii parametri:

* 5 articulaţii dureroase sau ~~şi~~ tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);
* PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH>28 mm/h.

3. Eşecul la terapia convenţională:

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

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).

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

1. Tuberculoza

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

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

2. Hepatitele virale

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

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

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**Scheme terapeutice**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocanți de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), blocanți de IL23 (guselkumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

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

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

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

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

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

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

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.

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

**Evaluarea răspunsului la tratament**

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

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

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

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA ≤ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA ≤ 14), dupa 6 luni de tratament. Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

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

In cazul in care nu se inregistreaza un raspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1, se recomanda schimbarea tratamentului biologic / sintetic tintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic tintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

* + 1. pacienții cu boală severa (prezenta de modificari structurale de osificare sau afectarea articulatiilor coxo-femurale sau manifestari extraarticulare) pot continua tratamentul chiar daca ASDAS este peste 2,1 cu conditia sa fi prezentat o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea initiala;
    2. pacienții care au prezentat raspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

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

**Schimbarea terapiei biologice**

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeasi substanta activa care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

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

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

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

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

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

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

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

* + pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant
  + tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
  + antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
  + sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
  + pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
  + administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
  + afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
  + orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
  + lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
  + pierderea calităţii de asigurat;
  + în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
  + pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
  + insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
  + pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
  + pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).
  + pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

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

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

- cu vârstă de 65 de ani și peste;

- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;

- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

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

**III. Prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicata, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

* informaţii demografice şi generale despre pacient;
* diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
* istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;
* antecedente semnificative şi comorbidităţi;
* starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);
* nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
* rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
* rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
* alte teste de laborator relevante;
* evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
* justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
* preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
* nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
* apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

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

Pentru iniţierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZAND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1Ω ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM\*\*1Ω**

**I.** **Definiția afecțiunii**

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afecteaza scheletul axial (articulațiile sacro-iliace si coloana vertebrala), uneori si articulațiile periferice (oligoartrita asimetrica interesand predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestari extraarticulare (uveita acuta anterioara, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum si un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA in **forma axiala** (SpAax) si **forma periferica** (SpAp) se bazeaza pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

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

* spondiloartrita axiala nonradiografica (SpAax nr), fără sacroiliită radiografica, si
* spondiloartrita axiala radiografica (SpAax r), numita si spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidentiata radiologic.

**II.** **Tratamentul spondiloartritei axiale**

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

1. manifestări clinice actuale ale bolii
2. simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

* activitatea bolii/inflamație;
* durere;
* nivel de funcționalitate/dizabilitate;
* afectarea articulațiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.

1. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitațile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

* antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 4 săptămâni, cu conditia unei tolerante satisfacatoare.
* Sulfasalazina - este indicata doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu conditia unei tolerante bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.
* terapia biologică / sintetica tintita a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

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

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabileste de către medicul reumatolog, si se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamatie activa sau radiografie) la care se asociaza, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel putin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

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

In cazul in care pacientul prezinta pe radiografie modificari de sacroiliita, care sa indeplineasca criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se incadreaza ca SA, conform celor de mai jos:

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

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

2. Boala activă și severă:

* BASDAI ≥ 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și/sau ASDAS ≥ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă). Conform recomandarilor ASAS/EULAR 2022 va fi intotdeauna preferata evaluarea activitatii bolii folosind indicele ASDAS.
* semne obiective de inflamație: VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative) sau IRM sacroiliace cu semne de inflamatie activa.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, 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 BASDAI).

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

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

* ASDAS ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
* ASDAS ≥ 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
* ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate joasa);
* ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

1. cel puțin 2 AINS administrate continuu, cu o durata totala de cel puțin 4 săptămâni, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax si SA numai cu afectare axiala, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
2. sulfasalazina în formele cu manifestari periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
3. răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

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

**Screeningul** necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice/ sintetice tintite

1. *Tuberculoza*

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

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

2. *Hepatitele virale*

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

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

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

**Scheme terapeutice**

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

**Blocanții TNFα** utilizați în SpAax:

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

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

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

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

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

**Blocanți de IL17** utilizați în SpAax:

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

**Terapia sintetica tintita utilizata in SpA ax:**

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

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

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

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

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

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

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

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

**Evaluarea răspunsului la tratamentului biologic**

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

**Continuarea tratamentului**

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

In cazul in care nu se inregistreaza un raspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1, se recomanda schimbarea tratamentului biologic / sintetic tintit administrat, cu un alt preparat biologic / sintetic tintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

* pacienții cu boală severa (prezenta de modificari structurale de osificare sau afectarea articulatiilor coxo-femurale sau manifestari extraarticulare) pot continua tratamentul dacă chiar daca ASDAS este peste 2,1 cu conditia sa fi prezentat o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea initiala
* pacienții care au prezentat raspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

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

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

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

**Atitudinea la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă**

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

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

* adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
* certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
* etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
* golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
* infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* secukinumabum150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
* ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
* upadacitinib 15 mg se administreaza 1 cp o data la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

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

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

**III. Prescriptori**

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

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

informații demografice și generale despre pacient;

diagnosticul cert de SA;

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

antecedente semnificative și comorbidități;

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

BASDAI, ASDAS;

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

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

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

alte teste de laborator relevante;

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

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

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

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

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

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

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

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1 ŞI A REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB\*\*1, TOFACITINIB\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIBUM\*\*1, TOFACITINIBUM\*\*1, UPADACITINIBUM\*\*1, FILGOTINIBUM\*\*1**

**I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici**

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

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

Conform recomandarilor de management al PR elaborate de EULAR in 2022, în aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:

* persistenta unui grad moderat sau ridicat de activitate a bolii, evaluat printr-un indice DAS28 > 3,2, in ciuda tratamentului cu csDMARDs
* valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h
* numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate)
* un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
* eroziuni evidenţiate imagistic (radiografic sau prin ultrasonografie)
* raspunsul insuficient la cel putin 2 preparate csDMARDs

**II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şi cu remisive sintetice ţintite**

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

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

* remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);
* remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

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

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010 | |
| A. Afectarea articulară1) | Puncte |
| 1 articulaţie mare2) | 0 |
| 2 - 10 articulaţii mari | 1 |
| 1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)3) | 2 |
| 4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari) | 3 |
| > 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)4) | 5 |
| B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)5) |  |
| FR şi anticorpi anti-CCP negativi | 0 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic | 2 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare | 3 |
| C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)6) |  |
| PCR şi VSH normale | 0 |
| PCR sau VSH crescute | 1 |
| D. Durata simptomelor7) |  |
| < 6 săptămâni | 0 |
| > 6 săptămâni | 1 |
| Note: | |
| 1. afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează. | |
| 1. articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene. | |
| 1. articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene. | |
| 1. se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.). | |
| 1. valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. | |
| 1. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. | |
| 1. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament. | |
| Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor. | |

Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

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

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

* metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);
* leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
* sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);
* hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
* următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:
* ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
* azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

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

Glucocorticoizii administrati pe perioade scurte de timp trebuie avuţi în vedere la initierea sau schimbarea csDMARDs, in doze si cai variate de administrare, însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

**Evaluarea activităţii bolii**

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

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

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

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:

* DAS28 ≤ 2,6 = remisiune:
* DAS28 > 2,6 şi ≤ 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);
* DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
* DAS28 ≥ 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28 | | | |
|  | | | |
|  | scăderea DAS28 | | |
| nivel DAS atins | > 1,2 | 0,6 - 1,2 | < 0,6 |
| DAS28 < 3,2 | răspuns bun | răspuns moderat | fără răspuns |
| 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1 | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |
| DAS28 > 5,1 | răspuns moderat | fără răspuns | fără răspuns |

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

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

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

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

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptum şi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

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

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

2. Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate moderata sau ridicată a bolii (DAS > 3,2), în pofida tratamentului administrat; pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

* 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi/sau tumefiate);
* şi 2 din următoarele 3 criterii:
* redoare matinală peste 60 de minute;
* VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pacientii cu factori de prognostic nefavorabil);
* proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pentru pacientii cu factori de prognostic nefavorabil) limita superioară a valorilor normale.

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

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă cu factori de prognostic nefavorabil, cu activitate moderata a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 3 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)**

**1. Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii.

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

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

**2. Hepatitele virale**

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C.

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

Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)**

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

* inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
* abatacept;
* tocilizumab;
* în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);
* sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)

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

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

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

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

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Conform recomandarilor de management al AR elaborate de EULAR in 2022, până la atingerea ţintei terapeutice raspunsul terapeutic se va evalua folosind criteriul de ameliorare semnificativa, reprezentand o imbunatatire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la initierea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii care nu ating tinta terapeutica (remisiunea sau activitatea joasa a bolii) dupa 6 luni de tratament sau nu prezinta o ameliorare semnificativa dupa 3 luni (reprezentand o imbunatatire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la initierea terapiei) la primul tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):

* un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;
* abatacept;
* rituximab (original şi biosimilar);
* tocilizumab;
* terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

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

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

**A. Clasa blocanţilor de TNFα:** adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

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

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

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

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

* pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi
* având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

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

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

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

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

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

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

* există o boală activă reziduală (DAS 28 ≥ 3,2); sau
* se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu ≥ 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

**E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):**

* **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienţii cu vârste de ≥ 75 ani şi poate fi adecvată şi pentru pacienţii cu un istoric de infecţii cronice sau recurente, la pacienţii cu clearence al creatininei între 30 şi 60 ml/min şi la pacienţii care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.
* **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungita) o data pe zi, oral. Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolism pulmonar.
* **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).
* **filgotinib:** doza recomandată este de 200 mg (comprimate filmate)/zi, oral. Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice, precum ciclosporina, tacrolimusul nu este recomandată. Doza de 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu vârsta de ≥ 75 ani și insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibul trebuie administrat cu prudență la pacienții aflați în tratament cu inhibitori ai carboxilesterazei 2 (CES2), precum fenofibrat, carvedilol, diltiazem sau simvastatină. În studiile la animale, s-au observat fertilitate redusă, spermatogeneză deficitară și efecte histopatologice asupra organelor de reproducere masculine. Efectul potențial al filgotinibului asupra producției de spermă și fertilității masculine la om este necunoscut în prezent.

**Atitudinea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă**

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

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

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

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

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), sau a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) sau remisiv sintetic convenţional cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.

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

* abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
* etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
* tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o data la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* filgotinib: 200 mg/zi – se reduce doza la 100 mg o dată pe zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):

* + pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
  + tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
  + antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
  + sarcina/alăptarea: la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
  + pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
  + administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
  + afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
  + orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
  + lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
  + pierderea calităţii de asigurat;
  + în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

* + pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
  + pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
  + pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;
  + pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
  + pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).
  + pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, numarului absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).
  + pentru filgotinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt temporar la pacienții la care se observă valori ale numărului absolut de neutrofile<1 × 109 celule/l, numărului absolut de limfocite <0,5 × 109 celule/l sau hemoglobină <8 g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului, pacienți cu clearance al creatininei < 15 ml/minut și pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

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

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

- cu vârstă de 65 de ani și peste;

- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;

- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

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

**III. Prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

* informaţii demografice şi generale despre pacient;
* diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
* istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
* antecedente semnificative şi comorbidităţi;
* starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)
* nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
* rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
* rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
* alte teste de laborator relevante,
* evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;
* justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
* preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
* nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
* apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

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

Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ**

Psoriazis vulgar - generalităţi

Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată şi caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic.

* PSO cu afectare uşoară: afectare sub 2% din S corp;
* PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
* PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
| Eritem |  |  |  |  |
| Induraţie |  |  |  |  |
| Descuamare |  |  |  |  |
| subtotal parţial |  |  |  |  |
| factorul A |  |  |  |  |
| factor corecţie | 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 | induraţie | 0 1 2 3 4 |
| D | descuamare | 0 1 2 3 4 |

factorul A corespunzător ariei afectate

**1** pentru 10%

**2** pentru 10 - 30%

**3** pentru 30 - 50%

**4** pentru 50 - 70%

**5** pentru 70 - 90%

**6** pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienţilor cu psoriazis vulgar

* diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF, PGA etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
* calitatea vieţii pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
* pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
* pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toţi pacienţii cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acţiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenti biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara) la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde - populaţie ţintă

Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.

**Terapiile biologice disponibile în România**

* **Adalimumab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii şi adolescenţi

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.

Doza de adalimumab - original şi biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecţie subcutanată săptămânal, pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original şi biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis vulgar

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutate pacient** | **Doza** |
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducţie de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială |
| > 30 kg | Doza de inducţie de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială |

* **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat,recombinat,impotriva factorului de necroza tumorala alfa,produs in E.coli,care a fost pegilat (atasat unei substante chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat in tratamentul psoriazisului in placi moderat pana la sever la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapia biologica.

Tratamentul se initiaza cu o doza de incarcare de 400 mg (administrat subcutanat) in saptamanile 0,2 si 4, dupa care se continua terapia cu o doza de 200 mg la fiecare doua saptamani. Poate fi luata in considerare o doza de 400 mg la fiecare doua saptamani pentru pacientii care nu raspund corespunzator ,pentru un interval de **maxim 13 saptamani. Daca se obtine tinta terapeutica la doza crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala(de intretinere). Daca nu se obtine aceasta tinta terapeutica,se ia in considerare schimbarea agentului biologic**. Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atentie la pacientii care nu prezinta semne ale beneficiului terapeutic in primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienti cu raspuns slab initial pot inregistra ulterior imbunatatiri prin continuarea tratamentului dupa 16 saptamani.

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

Adulţi

Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original şi biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

* **Infliximab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasa), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original şi biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

* **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii si adolescenti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg şi la adolescenţi care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obtin control adecvat sau prezinta intoleranta la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau co o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată şi măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

1. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringa de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conţinutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringa gradate de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrază la temperature camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
2. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringa preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

* **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obţinut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulti

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreţinere.Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg.** **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură data.**

Copii si adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea corporală la momentul administrării dozei | Doza recomandată |
| < 25 kg | 75 mg |
| 25 to < 50 kg | 75 mg |
| > 50 kg | 150 mg (\*poate fi crescută până la 300 mg) |

\*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

* **Bimekizumab –** este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulți

Bimekizumab este indicat pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

* **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1к uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulti

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienţi cu greutate > 100 kg

Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul pacienţilor copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administreaza în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi:

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea corporală în momentul administrării dozei | Doza recomandată |
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60 - ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

* **Guselkumab** este un anticorp monoclonaluman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutica recomandata este de 100 mg administrata subcutanat in saptamanile 0, 4, urmata de o doza de intretinere la fiecare 8 saptamani. Se poate lua in considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun raspuns dupa 16 saptamani de tratament.

* **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1,care are ca tinta IL23 (interleukina23

p19), produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat in tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutica recomandata este de 150 mg administrata subcutanat in saptamanile 0, 4 si apoi la intervale de 12 saptamani.

Pentru pacientii care nu prezinta niciun raspuns dupa 16 saptamani trebuie luata in considerare oprirea tratamentului.La unii pacienti cu raspuns slab,raspunsul se poate imbunatati prin continuarea tratamentului pe o perioada mai lunga de 16 saptamani

* **Tildrakizumab**  este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc

(OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură data.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

**Terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara disponibile in Romania**

* **Apremilast** (**face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular si moduleaza o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF-α, IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacientii adulti este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

**Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu actiune intracelulara pentru pacienţii adulţi** (**peste 18 ani**)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

* pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16) de peste 6 luni Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri(de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever

**şi**

* DLQI ≥ 10

**şi**

* pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**şi**

* eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:
* a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la iniţierea tratamentului **şi**

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

* metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
* acitretin 25 - 50 mg zilnic
* ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
* fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

**sau**

* a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

* pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

**sau**

* are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

**Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii** (**cu vârstă între 4 şi 18 ani**)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

* pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

**şi**

* pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

**şi**

* scor cDLQI ≥ 10

**şi**

* pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**şi**

* eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):
* a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului **şi** îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
* metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
* acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
* ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
* fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

**sau**

* a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

* pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

**sau**

* are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

**Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie** **cu molecule mici cu actiune intracelulara**

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu actiune intracelulara se va face cu respectarea legislatiei in vigoare în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

**Consimţământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la initierea terapiei cu molecule mici cu actiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

**Registrul de pacienți**

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/terapie** **cu molecule mici cu actiune intracelulara**

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicaţii absolute):

* + pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
  + pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicatie nu se regaseste in rezumatul caracteristicilor produsului);
  + antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab,certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
  + administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situatii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infectionist)
  + hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
  + orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

* + PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
  + infecţie HIV sau SIDA
  + sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
  + readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;
  + afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
  + boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
  + se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
  + administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
  + orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

**EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.

Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:

* scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF respectiv PGA≤2) cu un obiectiv pe temen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor in medie de 90%. Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

şi

* scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se încadra în ţinta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicala etc), tratamentul poate fi reluat cu acelaşi medicament (cu excepţia Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioada de minim 12 luni, este necesara reluarea terapiei conventionala sistemica si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate initia o terapie biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de durata mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus,se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluărilor:

* 1. evaluare pre-tratament
  2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara
  3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.
  4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

**1. Evaluarea pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF,PGA) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) |  |
| Infecţie TBC\* | - testul cutanat tuberculinic sau  - IGRA |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
|  | - hepatita B (AgHBs) |
|  | - hepatita C (Ac anti HVC) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

\* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

**2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice – la 3 luni**

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara prin următoarele investigaţii:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) |  |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

**3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara**

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) sau PGA≤2 şi DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice | HLG, VSH |
|  | creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | după caz |

**4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Monitorizare |
| Severitatea bolii | - PASI (menţinerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, faţă de valoarea iniţială (NAPSI, PSSI, ESIF,) și PGA≤2 | la fiecare 6 luni |
|  | - DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială). |  |
| Stare generală (simptomatologie şi examen clinic) | Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecţie TBC | - testul cutanat tuberculinic  sau  - IGRA\* | **Dupa primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog**  **Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog**  **Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).** |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
|  | creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT | la fiecare 6 luni |
|  | hepatita B (AgHBs) | **anual** |
|  | hepatita C (Ac anti HVC) | **anual** |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | **anual** |
| Alte date de laborator semnificative | după caz | după caz |

\* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

**Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC**

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

* test imunodiagnostic pozitiv: TCT > 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG > 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
* leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat > 1 cm3, fără istoric de tratament de tuberculoză;
* contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:

* monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
* repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) dupa 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
* Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

**Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara**

În cazul pacienţilor care la evaluare nu ating sau nu menţin ţinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeaşi clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

**PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.**

**Anexa Nr. 1**

**SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii**

**Scorul DLQI**

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

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulţi**

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: | Data: |
| Nume pacient:  Semnatura pacient: | Diagnostic:  Nume si parafa medic: |
| Adresa: | Scor: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii** (**cDLQI**)

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: |  |
| Data: | Scor: |
| Nume:  Nume parinti: | Vârsta:  Nume si parafa medic |
| Adresa: | Diagnostic: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Anexa Nr. 2**

**Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/** **molecula mica cu actiune intracelulara**

DATE GENERALE

**Pacient:**

Nume .....................................................................

Prenume .................................................................

Data naşterii (zi/lună/an): \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

CNP: ∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟∟

Adresă corespondenţă/telefon: ...............................................................................

..............................................................................................................................

Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |¯| NU |¯|

Anexaţi un exemplar DA |¯| NU |¯|

Nume medic de familie + adresă corespondenţă: ....................................................

..............................................................................................................................

**Medic curant dermatolog:**

Nume ............................................................ Prenume ........................................

Unitatea sanitară ....................................................................................................

Adresa de corespondenţă ......................................................................................

Telefon: ...................................... Fax .................................... E-mail ....................

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DA/NU** | **Data diagnostic** (**lună/an**) | **Tratament actual** |
| Infecţii acute |  |  |  |
| Infecţii recidivante/persistente |  |  |  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice |  |  |  |
| HTA |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/IM |  |  |  |
| ICC |  |  |  |
| Tromboflebită profundă |  |  |  |
| AVC |  |  |  |
| Epilepsie |  |  |  |
| Boli demielinizante |  |  |  |
| Astm bronşic |  |  |  |
| BPOC |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal |  |  |  |
| Boli hepatice |  |  |  |
| Boli renale |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu: |  |  |  |
| dietă |¯| oral |¯| insulină |¯| |  |  |  |
| Ulcere trofice |  |  |  |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi |  |  |  |
| Reacţii (boli) alergice |  |  |  |
| locale |¯| - generale |¯| |  |  |  |
| Reacţii postperfuzionale |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate |  |  |  |
| Neoplasme - descrieţi localizarea |  |  |  |
| Spitalizări |  |  |  |
| Intervenţii chirurgicale |  |  |  |
| Alte boli semnificative |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Diagnostic cert de psoriazis: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa si semnatura medicului anatomopatolog si autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observaţii** (**motivul întreruperii, reacţii adverse\***)**, ineficienţă etc.**) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| \*) termenul de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei. | | | | |

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU** |
| 1. |  |  |  |
| 2. |  |  |  |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Observaţii** (**motivul introducerii**) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**VI. EVALUARE CLINICĂ:**

Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La iniţierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Scor PASI** |  |  |  |
| **Scor DLQI** (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT) |  |  |  |
| **Regiuni topografice speciale afectate** (**DA/NU**) |  |  |  |
| **Zona unghială - NAPSI** |  |  |  |
| **Zona scalpului - PSSI** |  |  |  |
| **Zona palmoplantară - ESIF** |  |  |  |
| **Zona genitală - PGA** |  |  |  |
| **Psoriasis inversat- PGA** |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemogramă: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| Sodiu |  |  |  |
| Potasiu |  |  |  |
| AgHBs |  |  |  |
| Ac anti HVC |  |  |  |
| Sumar de urină |  |  |  |
| Radiografie pulmonară |  |  |  |
| Testul cutanat tuberculinic sau  IGRA\* |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

\* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/** **MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA PROPUS:**

**INIŢIERE** |¯|

**Agent biologic/** **molecula mica cu actiune intracelulara** (**denumire comercială**) **..............................** (**DCI**) **.........................**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | interval | data administrării | doza | mod administrare |
| 1 | Vizită iniţială | 0 |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni |  |  |  |

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/** **MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA** (**CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)**

**Agent biologic/** **molecula mica cu actiune intracelulara** (**denumire comercială**) **..............................** (**DCI**) **.........................**

DOZĂ de continuare ..............................

Interval de administrare ...........................

Mod de administrare ...............................

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC** |¯|

**Agent biologic/** **molecula mica cu actiune intracelulara ineficient/care a produs o reacţie adversă** (**denumire comercială**) **..................** (**DCI**) **.........................**

**Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara** (**denumire comercială**) **..................** (**DCI**) **.........................**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | interval | data administrării | doza | mod administrare |
| 1 | Vizită iniţială | 0 |  |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni |  |  |  |  |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

.....................................................................................................................................

.....................................................................................................................................

**IX. REACŢII ADVERSE** (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....................................................................................................................................

.....................................................................................................................................

**X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:**

Bună |¯| Necorespunzătoare |¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....................................................................................................................................

.....................................................................................................................................

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Psoriazis. Este obligatorie introducerea in Registrul National de Psoriazis si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de inregistrare consulatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii ţintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

**DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ................................................................. menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|¯| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....................................................................................

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE) Medic: (completati cu majuscule)

NUME ................................... NUME...................................

PRENUME **............................**  PRENUME.............................

Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:

Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

**Anexa Nr. 3**

**Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric** (**4 - 18 ani**) **cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic**

**PACIENT**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume ................................... | Prenume ....................................... |
| Data naşterii: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| | CNP: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| |

Adresa .................................................................................................................

.............................................................................................................................

Telefon ...........................

**Medic curant dermatolog:**

Nume ................................................................... Prenume ...........................................

Unitatea sanitară .............................................................................................................

Adresa de corespondenţă ...............................................................................................

Telefon: .............................. Fax .......................... E-mail .............................

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DA/NU** | **Data diagnostic** (**lună/an**) | **Tratament actual** |
| Infecţii acute |  |  |  |
| Infecţii recidivante/persistente |  |  |  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice |  |  |  |
| HTA |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/IM |  |  |  |
| ICC |  |  |  |
| Tromboflebită profundă |  |  |  |
| AVC |  |  |  |
| Epilepsie |  |  |  |
| Boli demielinizante |  |  |  |
| Astm bronşic |  |  |  |
| BPOC |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal |  |  |  |
| Boli hepatice |  |  |  |
| Boli renale |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu: |  |  |  |
| dietă |¯| oral |¯| insulină |¯| |  |  |  |
| Ulcere trofice |  |  |  |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi |  |  |  |
| Reacţii (boli) alergice |  |  |  |
| locale |¯| - generale |¯| |  |  |  |
| Reacţii postperfuzionale |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate |  |  |  |
| Neoplasme - descrieţi localizarea |  |  |  |
| Spitalizări |  |  |  |
| Intervenţii chirurgicale |  |  |  |
| Alte boli semnificative |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Diagnostic cert de psoriazis: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza** | **Data începerii** | **Data întreruperii** | **Observaţii** (**motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă sau a fost bine tolerat**) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Doza actuală** | **Din data de** | **Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA/NU** |
| 1. |  |  |  |
| 2. |  |  |  |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza** | **Data începerii** | **Observaţii** (**motivul introducerii**) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**VI. EVALUARE CLINICĂ**

Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La iniţierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Scor PASI** |  |  |  |
| **Scor cDLQI** (se vor anexa formularele semnate de părinţi sau aparţinătorilor legali) |  |  |  |
| **Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)** |  |  |  |
| **Zona unghială - NAPSI** |  |  |  |
| **Zona scalpului - PSSI** |  |  |  |
| **Zona palmo-plantară - ESIF** |  |  |  |
| **Zona genitală - PGA** |  |  |  |
| **Psoriasis inversat- PGA** |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemograma: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| Sodiu |  |  |  |
| Potasiu |  |  |  |
| AgHBs |  |  |  |
| Ac anti HVC |  |  |  |
| Sumar de urină |  |  |  |
| Radiografie pulmonară |  |  |  |
| Testul cutanat tuberculinic sau |  |  |  |
| IGRA |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:**

**INIŢIERE** |¯|

**Agent biologic** (**denumire comercială**) **..............................** (**DCI**) **.........................**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | interval | data administrării | doza | mod administrare |
| 1 | Vizită iniţială | 0 |  |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni |  |  |  |  |

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC** (**CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INITIERE SI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)**

**Agent biologic** (**denumire comercială**) **..............................** (**DCI**) **.........................**

DOZĂ de continuare .................................

Interval de administrare ..............................

Mod de administrare ..................................

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC** |¯|

**Agent biologic ineficient/care a produs o reacţie adversă** (**denumire comercială**) **..................** (**DCI**) **...............**

**Agent biologic nou introdus** (**denumire comercială**) **..................** (**DCI**) **.........................**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | interval | data administrării | doza | mod administrare |
| 1 | Vizită iniţială | 0 |  |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni |  |  |  |  |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

................................................................................................................................................................

................................................................................................................................................................

**IX. REACŢII ADVERSE** (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

................................................................................................................................................................

................................................................................................................................................................

**X. Complianţa la tratament:**

Bună |¯| Necorespunzătoare |¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

................................................................................................................................................................

................................................................................................................................................................

**NOTĂ:**

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de psoriazis.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la initiere şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** ..................................................................................................,

**CNP** copil: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

**Subsemnaţii** ..........................................................................................,

CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ..........................................., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....................., judeţul .........................., telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ............................................., diagnosticat cu ......................................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ......................................................

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

|¯| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

........................................................................................................................

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

........................................................................................................................

|  |  |
| --- | --- |
| Data | Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali |
|  | ............................................................................ |
|  | ............................................................................ |
|  | Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ) ............................................................................ |

Semnătura şi parafa medicului”