**ANEXA**

**MODIFICĂRI**

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

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

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

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

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

Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.

Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional)

**I. CRITERII DE DIAGNOSTIC**

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

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

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

* Consimţământul informat al pacientului
* Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
* Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
* Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
* Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
* Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
* Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

**II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII**

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

**III. TRATAMENTUL STANDARD**

**1. Colita ulcerativă:**

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

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

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

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

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

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

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

**2. Boala Crohn (BC)**

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

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

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

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

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

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

**IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC (agenti biologici si alte produse de sinteza)**

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

**1. Boala Crohn:**

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

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

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

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

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eşec la tratament standard, pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

**2. Colita ulcerativă**

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

b. Colită ulcerativă activă severă la copii între 6 şi 17 ani, cu extensie cel puţin E2, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard - indicaţie doar pentru infliximab.

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

NOTĂ

* **Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
* **Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activa, forma moderată pana la severă, care au avut un raspuns necorespunzător, au incetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau in cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
* **Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată pana la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducţie:

* Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:
* la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
* la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
* copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn
* copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn
* Infliximab - original şi biosimilar
* la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.
* NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2 ) , la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de intretinere
* Vedolizumab
* La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni.- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
* pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
* În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepţia celor cu contraindicaţii documentate la anti -TNF alfa)
* Ustekinumab
* Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
* Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

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

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 1. - 4 flacoane
 |

* Tofacitinib
* Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
* Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
* Se recomandă ca tratamentu lsă nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm3 , valoarea Hb< 9g/dl

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

* **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă
* **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
* **Switch-ul la si de la infliximab subcutanat**
* In schema de mentinere ***switch-ul de la infliximab intravenos ( in schema de mentinere)*** la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos ( adica in locul dozei programate pentru administrarea iv)
* Exista date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani
* Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
* In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
* Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
* Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
* **Adalimumab**, (original si biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.
* **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanata la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
* La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
* Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
* Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.
* **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
* Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
* Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
* Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.
* **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
* Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
* Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
* Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
* La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

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

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi,iar in cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs

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

1. Pentru boala Crohn:

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

2. Pentru colita ulcerativă:

* + Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
	+ Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
	+ Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
	+ Monitorizare după obţinerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

* + Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

* + Verificarea complianţei la tratament
	+ Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
	+ Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
		- * Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
			* Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

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

* + - * Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
			* Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar si invers sau intre biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
			* La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii in specialitatile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina interna (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

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 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**

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

Artropatia 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, artropatia 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 (tumefiate; > 5 articulaţii tumefiate);
* valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
* modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic;
* prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

**II. Tratamentul artropatiei 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 2015, 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). 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);
* ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

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 (în mg/dL).

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

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 85% a DAPSA (DAPSA85) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
* scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
* scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor 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 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 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 blocante de TNFα. 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);
* PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicaţie informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

**Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumab, 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)**

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 ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

* 5 articulaţii dureroase 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 în mg/dL.

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);
* pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;
* pacienţi cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare 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 şi/sau dactilită activă 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 şi/sau dactilită.

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 artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). 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 artropatiei 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 artropatiei 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) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) 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 artropatie 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:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi 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).

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 cumulativ DAPSA.

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). Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament biologic) menţinându-se în boală cu activitate moderată (14 < DAPSA ≤ 28) sau înaltă (DAPSA > 28).

În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezenţa unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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) 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 răspunsului 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 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. In cazul utilizarii ca schema de intretinere 100 mg la fiecare 4 saptamani: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

* 1. 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
	2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
	3. 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;
	4. 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;
	5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
	6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
	7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
	8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
	9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
	10. pierderea calităţii de asigurat;
	11. 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.
	12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
	13. insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
	14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

**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 aplicaţia 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, 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**

**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
* spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidentiata radiologic.

**II.** **Tratamentul spondiloartritei axiale (SA si SpA ax nr)**

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 6 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 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 (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):

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 ASDAS ≥ 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
* 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).

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 medie);
* ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

1. cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, 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 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 ce permit administrarea terapiei anti-TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

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

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a 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 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 medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic 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 de 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.

* 1. **Blocanți de IL17** utilizați în SA - 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).

**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 următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
* delta ASDAS ≥ 1,1- ameliorare clinică importantă,
* delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
* delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă
1. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

* + 1. se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
		2. se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
		3. delta ASDAS ≥ 1,1.

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

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie (1,3 < ASDAS < 2,1) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

* + 1. pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.
		2. pacienții care 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.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS ≥ 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului.

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.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

**Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă** (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) 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.

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

* 1. 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;
	2. 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;
	3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
	4. 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;
	5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
	6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
	7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;
	8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;
	9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
	10. pierderea calității de asigurat;
	11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
	12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
	13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
	14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

**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 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 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.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul 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 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 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, 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\*\*1 ŞI A REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB\*\*1, TOFACITINIB\*\*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).

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

* vârsta sub 45 ani la debut;
* un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
* 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);
* eroziuni evidenţiate imagistic;
* status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);
* prezenţa manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

**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 2013/2016, 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 în doze mici (≤ 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale), 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.

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

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu 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).

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

2. b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) şi 2.b), pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

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

Indicele 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 precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice 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)

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).

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). 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.

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 având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) 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).

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.

**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).

**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 ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

 B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) ≤ 3,3, 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), în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) 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) 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.

**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):

1.1. 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;

1.2. 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;

1.3. 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, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

1.4. 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;

1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

1.10. pierderea calităţii de asigurat;

1.11. 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:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. 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);

2.3. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;

2.4. 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.

2.5. 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).

2.6. 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 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 aplicaţia 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 poziţiei 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 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.

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.

* **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 6 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** 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 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, PSSI, ESIF) 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):

1. metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
2. acitretin 25 - 50 mg zilnic
3. ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
4. 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, PSSI, ESIF) 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 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):

* 1. pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
	2. 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);
	3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab,certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
	4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situatii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infectionist)
	5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
	6. orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

* 1. PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
	2. infecţie HIV sau SIDA
	3. sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
	4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;
	5. afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
	6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
	7. 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).
	8. 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) 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) 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) 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) | 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 tuberculinicsau- 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 MADICUL DERMATOLOG CURANT) |  |  |  |
| **Regiuni topografice speciale afectate** (**DA/NU**) **NAPSI** |  |  |  |
|  **PSSI** |  |  |  |
|  **ESIF** |  |  |  |

**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 sauIGRA\* |  |  |  |
| 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)****NAPSI** |  |  |  |
| **PSSI** |  |  |  |
| **ESIF** |  |  |  |

**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